

THÈSES

PRÉSENTÉES
A LA FACULTÉ DES SCIENCES D'ORSAY
UNIVERSITÉ DE PARIS
POUR OBTENIR LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ
(MENTION SCIENCES)

par

CORTINAS de NAVA Maria Cristina

Première Thèse

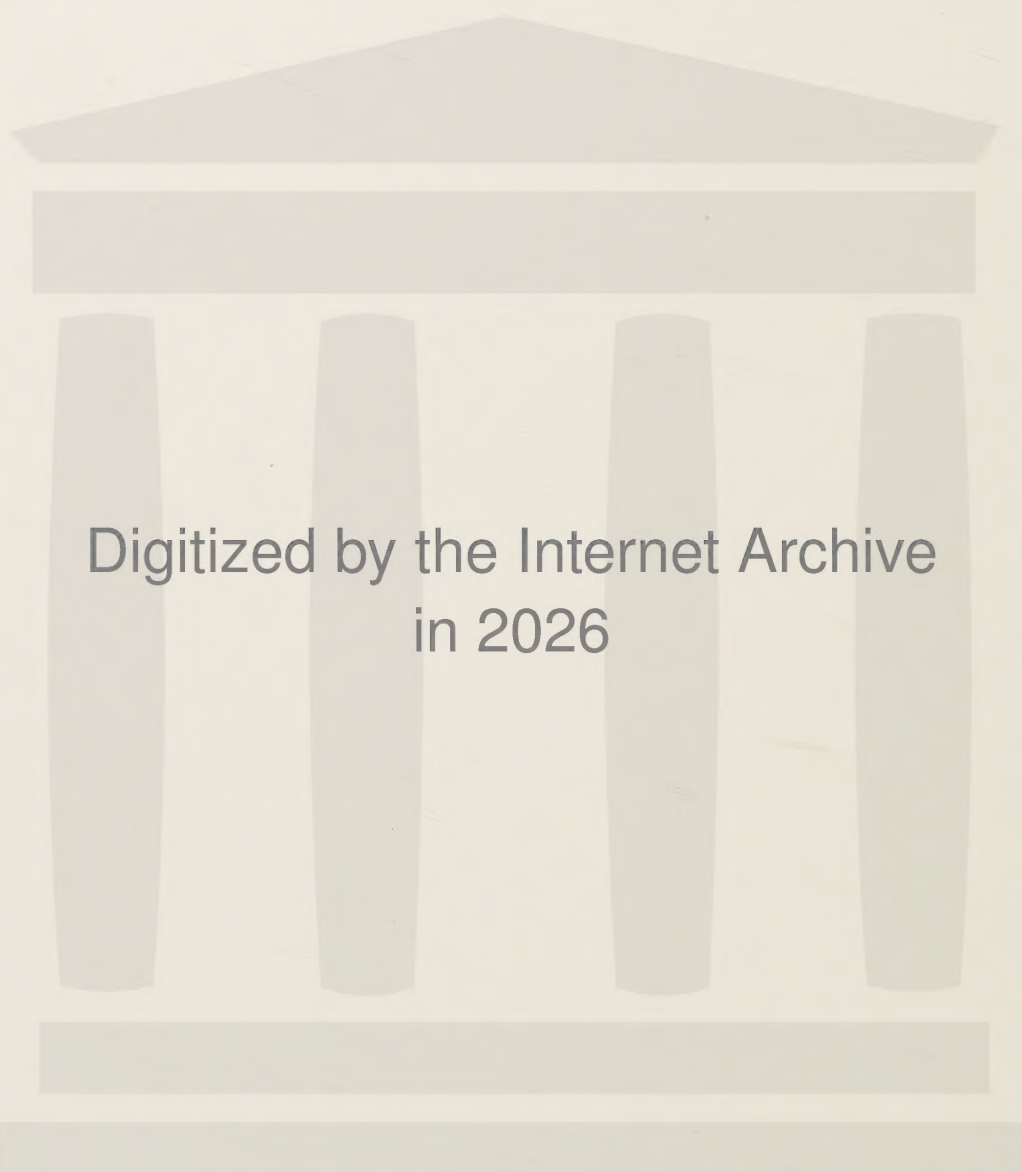
LES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES AU COURS DES HÉMOPATHIES MALIGNES ET NON MALIGNES UNE ÉTUDE DE 171 CAS

Deuxième Thèse

PHÉNOMÈNES DE SÉNESCENCE DANS LES CULTURES DE TISSUS

Soutenues le 23 Juillet 1968 devant la Commission d'Examen

M. B. EPHRUSSI	Président
Mme M. GANS	} Examineurs
M. J. de GROUCHY	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554033_0012

Série A, N° Orsay

N° d'ordre : 75

THÈSES

PRÉSENTÉES
A LA FACULTÉ DES SCIENCES D'ORSAY
UNIVERSITÉ DE PARIS
POUR OBTENIR LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ
(MENTION SCIENCES)

par

CORTINAS de NAVA Maria Cristina

Première Thèse

LES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES AU COURS DES HÉMOPATHIES MALIGNES ET NON MALIGNES UNE ÉTUDE DE 171 CAS

Deuxième Thèse

PHÉNOMÈNES DE SÉNESCENCE DANS LES CULTURES DE TISSUS

Soutenues le 23 Juillet 1968 devant la Commission d'Examen

M. B. EPHRUSSI	Président
Mme M. GANS	} Examineurs
M. J. de GROUCHY	

L'EXPANSION-ÉDITEUR.



LES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES

AU COURS DES HEMOPATHIES MALIGNES ET NON MALIGNES

UNE ÉTUDE DE 171 CAS

par

Maria Cristina CORTINAS de NAVA (*)

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	4	2/ TECHNIQUES	21
REVUE DE LA LITTÉRATURE	5	PRÉSENTATION DES RÉSULTATS	24
1/ LEUCÉMIES CHRONIQUES ET SUBAIGÜES	5	1/ OBSERVATIONS CLINIQUES ET ANOMALIES CARYOTYPIQUES	24
a) Leucémie myéloïde chronique	5	2/ DISTRIBUTION DES NOMBRES CHROMOSOMIQUES	28
b) Leucémie lymphoïde chronique	12		
c) Leucémie myélomonocytaire subaiguë	12	3/ MYÉLOGRAMMES	33
2/ LEUCÉMIES AIGÜES	12	4/ HÉMOGRAMMES	36
a) Leucémie myéloblastique aiguë	12	DISCUSSION	54
b) Leucémie lymphoblastique aiguë	12		
c) Erythroleucémie	12	1/ ANALYSE DES RÉSULTATS	54
3/ SYNDROMES MYÉLOPROLIFÉRATIFS	12	a) Leucémie myéloïde chronique	54
4/ GAMMAPATHIES	15	b) Leucémie lymphoïde chronique	55
5/ ANÉMIES SIDÉROBLASTIQUES IDIOPATHIQUES ACQUISES	17	c) Leucémie monocyttaire chronique	55
6/ MODIFICATION DES GROUPES SANGUINS AU COURS DES LEUCÉMIES	18	d) Leucémie myéloïde subaiguë	55
MATÉRIEL ET TECHNIQUES	21	e) Leucémie myélomonocytaire subaiguë	55
1/ MATÉRIEL	21	f) Leucémie myéloblastique aiguë	55
		g) Leucémie promyélocytaire aiguë	55
		h) Leucémie lymphoblastique aiguë	55
		i) Leucémie monoblastique aiguë	55
		j) Erythroleucémie	55
		k) Polycythémie vraie	55

(*) Attachée de Recherche I. N. S. E. R. M.

l) Splénomégalie myéloïde	55	a) Rayonnements	68
m) Myélosclérose	56	b) Produits chimiques	69
n) Thrombocythémie	56	c) Virus	69
o) Hyperleucocytoses isolées	56	d) Interaction chromosomique	69
p) Eosinophilie idiopathique chronique	56	e) Facteurs géniques	70
q) Myélome multiple	56	f) Facteurs immunologiques	70
r) Macroglobulinémie de Waldenström	56	g) Prolifération cellulaire intense	70
s) Anémie sidéroblastique idiopathique acquise	56	h) Vieillissement cellulaire	70
		i) Fonds permanent de remaniements	70
2/ ÉVOLUTIONS CLONALES	56	B) Théorie générale	71
a) Modèles	56	RÉSUMÉ	71
b) Mécanismes	67	SUMMARY	74
c) Signification	67	RESUMEN	77
3/ THÉORIE GÉNÉRALE DE LA CARCINOGENÈSE	68	BIBLIOGRAPHIE	81
A) Rôle des facteurs externes et internes dans la production des remaniements chromosomiques	68		

†††

Ce travail a été réalisé dans le Laboratoire de Cytogénétique du Docteur Jean de Grouchy, Directeur des Recherches au C.N.R.S., Clinique de Génétique Médicale, Professeur Pierre Royer, et Unité de Recherche I.N.S.E.R.M., Professeur Jean Frézal.

Les malades qui ont fait l'objet de notre étude nous ont été confiés par MM. les Professeurs Jacques Bousser et Georges Bilski-Pasquier, et MM. les Professeurs Agrégés Claude Albahari et Robert Zittoun. Nous les remercions vivement ici pour leur collaboration.

*Clinique de Génétique Médicale,
Hôpital des Enfants-Malades,
149, Rue de Sèvres, Paris XV^e*

INTRODUCTION

L'existence d'anomalies mitotiques dans les cellules cancéreuses est connue depuis les travaux de Von Hanseemann à la fin du siècle dernier (120). Boveri en 1914 (32) et Winge en 1930 (284) ont émis l'hypothèse que ces anomalies mitotiques sont à l'origine du processus malin lui-même et que des pressions sélectives s'exercent sur les clones porteurs des remaniements chromosomiques. La "lignée souche" a été ensuite définie par Makino comme étant le clone majoritaire responsable du processus néoplasique (181).

Avec l'amélioration des techniques d'analyse cytogénétique, l'étude des tumeurs, et plus particulièrement des leucémies, a acquis un intérêt nouveau et un grand nombre d'anomalies chromosomiques ont été démontrées au cours des hémopathies malignes. Celles-ci furent considérées tout d'abord comme anarchiques (17, 123). C'est la découverte par Nowell et Hungerford (195, 196) d'un chromosome anormal, le chromosome Philadelphia

ou Ph¹, apparaissant de façon constante au cours de la leucémie myéloïde chronique (LMC), qui a fait penser que des anomalies chromosomiques spécifiques pourraient être à l'origine des néoplasies. Lejeune et coll. (167) ont apporté un nouvel argument en faveur de cette hypothèse en démontrant, chez un trisomique 21 atteint de leucémie myéloblastique congénitale, l'apparition de remaniements systématiques caractérisés par l'acquisition et la duplication de chromosomes surnuméraires. De nombreuses observations ont depuis confirmé l'existence d'évolutions caryotypiques au cours des leucémies (78, 210, 101, 102) et des modèles précis, faisant intervenir des anomalies de structure et de nombre, ont été proposés (104, 112).

Nous avons effectué l'examen caryotypique de 171 hémopathies malignes et non malignes afin de chercher à élucider les mécanismes qui régissent ces évolutions du caryotype, ainsi que leur signification.

†††

REVUE DE LA LITTÉRATURE

Les observations d'hémopathies malignes et non malignes parues dans la littérature ont été rassemblées dans les tableaux I à X.

1° LEUCÉMIES CHRONIQUES ET SUBAIGÜES

a) Leucémie myéloïde chronique (LMC).

Parmi les leucémies chroniques et subaiguës c'est la leucémie myéloïde chronique qui a été le plus étudiée. L'existence d'un clone cellulaire caractérisé par une anomalie chromosomique spécifique a été démontrée par Nowell et Hungerford en 1960 (195, 196). Ces auteurs ont décrit la présence d'un petit acrocentrique anormal dans les cellules sanguines de deux hommes atteints de LMC et ont suggéré que ce chromosome pouvait être le résultat d'une délétion partielle du bras long d'un G ou de l'Y. De nombreuses observations ont confirmé l'existence de cette anomalie, aussi bien chez des sujets du sexe masculin que féminin, ce qui exclut la possibilité d'une délétion du chromosome Y (Fig. 1 a, b et 2 a, b). Le chromosome anormal a été appelé Philadelphia¹ ou Ph¹, en accord avec les recommandations de la Convention de Denver (216). Divers arguments ont été envisagés pour appuyer l'hypothèse de la délétion partielle d'un G, probablement le 21 (tableau I).

1) Arguments morphologiques :

L'observation de satellites sur le Ph¹ permet raisonnablement de l'identifier à un chromosome G. La teneur en ADN du chromosome amputé serait égale à 60 % de celle d'un G normal, mais des variations dans la taille de la délétion semblent exister d'un malade à un autre et la possibilité d'un remaniement plus complexe ne peut pas être exclue (227).

2) Arguments hématologiques :

L'existence d'un risque de survenue d'une leucémie aiguë chez les trisomiques 21, vingt à trente fois plus élevé que dans la population normale, de même que, la déviation de la formule d'Arneht chez les trisomiques 21, a fait penser que le chromosome 21 joue un rôle dans la leucopoïèse (258, 271).

3) Arguments enzymatiques :

L'existence d'un taux de phosphatase alcaline leucocytaire (PAL) faible ou nul, a été démontrée dans la LMC par divers auteurs (272). D'autre part, une élévation du taux de cet enzyme a été décrite chez des trisomiques 21 (268, 2). Ces observations ont conduit à penser que le chromosome 21 comporte un ou plusieurs gènes participant à la synthèse de la PAL (141). Cependant, des études postérieures ont montré que divers facteurs peuvent entraîner l'élévation du taux de la PAL au cours de la LMC, nonobstant la persistance du Ph¹. Ce sont : 1° la rémission, 2° la crise leucoblastique, 3° l'insuffisance médullaire consécutive au traitement (185). De même, le taux de PAL chez les trisomiques 21 n'est pas toujours de 3:2 par rapport aux sujets normaux (149).

Ce problème paraît en définitive très complexe et d'autres travaux sont nécessaires afin d'élucider le rôle du chromosome 21 dans la synthèse de la PAL.

L'ensemble de ces données a également été interprété en fonction des lois qui contrôlent la synthèse des protéines chez les microorganismes, et a suggéré l'existence de gène(s) régulateur(s) de la synthèse de la PAL, localisé(s) sur le chromosome 21 (224, 262).

— Origine des cellules porteuses du Ph¹.

Le Ph¹ a été observé uniquement dans les cellules médullaires et sanguines, et semble être, de ce fait, une anomalie limitée au tissu hématopoïétique. Les cellules comportant le Ph¹ seraient, pendant la phase chronique, les myélocytes qui constituent la population leucémique. Pendant la phase aiguë, la persistance du Ph¹ dans un nombre élevé de cellules suggère que les myéloblastes, caractéristiques de cette phase, en sont aussi porteurs (212).

Le problème a été posé de savoir si le Ph¹ est spécifique de la lignée myélocytaire, ou commun aux lignées myélocytaire, érythrocytaire et mégacaryocytaire.

En ce qui concerne la lignée érythrocytaire, la coïncidence dans certains cas de la présence du Ph¹



Fig. 1 a et b. — Mitose dispersée et caryotype organisé d'une cellule comportant un chromosome Ph^1 . Leucémie myéloïde chronique. Sexe féminin (cas n° 9).

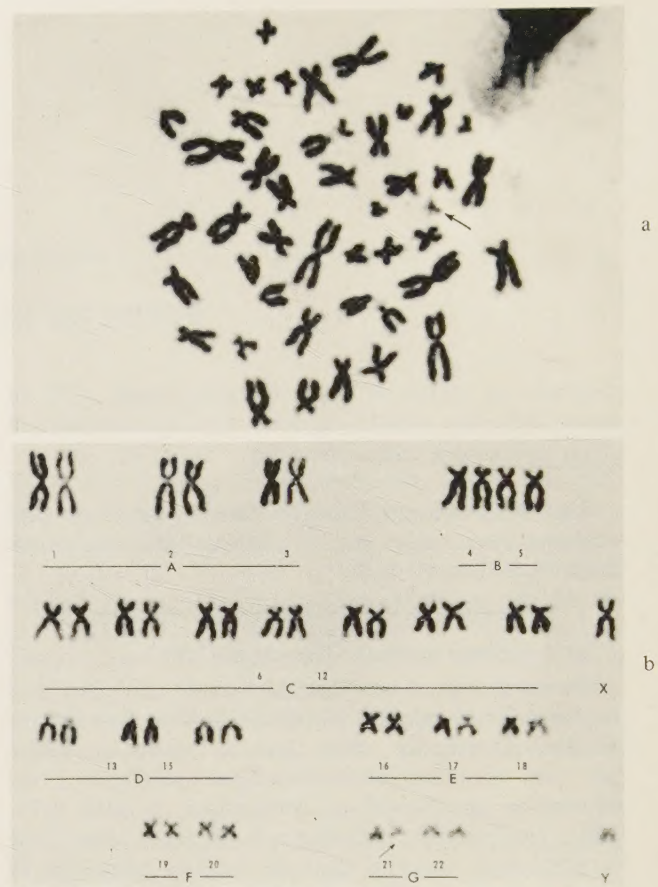


Fig. 2 a et b. — Mitose dispersée et caryotype organisé d'une cellule comportant un chromosome Ph^1 . Leucémie myéloïde chronique. Sexe masculin (cas n° 65).

dans 100 % des cellules médullaires et d'une fréquence élevée de cellules érythrocytaires en division est en faveur de la présence du Ph^1 dans cette lignée (82, 270, 283). La mise en évidence de grains de fer autour des mitoses comportant le Ph^1 , vient à l'appui de cette hypothèse (42).

En ce qui concerne la lignée mégacaryocytaire, c'est aussi la coïncidence de la présence du Ph^1 dans des cellules polyploïdes, et d'un nombre élevé de mégacaryocytes dans la moelle, qui a fait penser que ces derniers comportent également l'anomalie chromosomique (267) (Fig. 3a et b).

Ces observations ont conduit à considérer que le Ph^1 survient dans une cellule ancestrale à ces trois lignées. Inversement, on en a tiré un argument en faveur d'une origine commune à ces trois lignées.

Un autre argument en faveur d'une origine commune aux lignées érythrocytaire et myélocytaire, a été apporté par la mise en évidence d'un seul type de glucose-6-phosphate deshydrogénase, dans ces lignées, chez des sujets hétérozygotes, porteurs de 2 types d'enzymes dans les fibroblastes, et atteints de LMC (71).

— Fréquence des cellules comportant le Ph^1 .

La fréquence des cellules comportant le Ph^1 dans la moelle pendant les rechutes est très élevée, elle peut atteindre 90 à 100 % (38).

Dans le sang, cette fréquence dépend du nombre de cellules jeunes de la série myéloïde. Dans certains cas, le Ph^1 a été démontré dans 100 % de cellules (102). Lors des rémissions, le Ph^1 peut disparaître complètement du sang, mais il reste toujours présent dans la moelle, avec une fréquence pouvant même atteindre 90 à 100 % des cellules. Cela pourrait être la conséquence d'une activité érythroïde élevée (82).

Il faut signaler, toutefois, que la fréquence de cellules avec le Ph^1 varie selon les techniques utilisées. Les fréquences les plus élevées sont obtenues par l'examen direct de la moelle et par les cultures de 24 et 48 heures, sans PHA (90, 241).

— Caractère acquis et moment d'apparition du Ph^1 .

Le caractère acquis du Ph^1 a été confirmé par les observations de couples de jumeaux monozygotes, dont un seul est atteint de LMC et porteur du Ph^1 (92, 139). Le moment d'apparition du Ph^1 par rapport au début de la maladie est encore mal connu. Dans un cas, la présence du Ph^1 a pu être démontrée avant tout signe clinique et hématologique de la maladie (146).

TABLEAU I. — Leucémie myéloïde chronique

AUTEURS		Nb de cas	Examen M F S	OBSERVATIONS
Adams et coll.	1961	1	+	46,XY,Ph ¹ , "minute"/46,Ph ¹ ,t(2,C)
Fitzgerald et coll.	1966		+	Phase chronique. Evolution longue Phase aiguë. Six lignées. Duplication du Ph ¹
Astaldi et Strosselli	1962	1	+	46,Ph ¹
Atkin et Taylor	1962	1	+	46,XY/45,X,Ph ¹
Baikie et coll.	1960	4 8	+	+ sans anomalie (1 cas irradié) + 46,Ph ¹ (1 cas irradié)
Baguena-Candela et Fortezza-Bover	1962	1 1	+	46,XY,Ph ¹ Non traité sans anomalie " "
Bayreuther	1960	2		sans anomalie
Bloom et coll.	1966	1		46,XY,Ph ¹ Enfant de 8 mois
Bosi et coll.	1962	1	+	46,Ph ¹
Bowen et Lee	1963	1	+	46,Ph ¹ , LMC atypique avec myélofibrose
Boyd et coll.	1965	1	+	46,XY/45,X LMC atypique
Carbone et coll.	1963	22	+	46,Ph ¹ . Etude sur l'action du traitement
Castro Sierra et coll.	1967	1 1	+	52,XY,Ph ¹ ,Ph ¹ ,C+,C+,F+,G+,G+ Phase aiguë + 48,XY,Ph ¹ ,Ph ¹ ,C+
Court Brown et Tough	1961	2 1 1 1 1	+	+ sans anomalie + 46,Ph ¹ (irradié) + 46,Ph ¹ , d'autres remaniements 47,Ph ¹ ,C+ + 47,C+,C+,(17-18)-
		1		46,Ph ¹ /44,Ph ¹ ,E-,F-/49,C+,E+,G+
		1		Etude sur l'action du traitement
	1963	1		
	1964	1	+	sans anomalie. Evolution rapide
	1965	1		47,Ph ¹ ,Ph ¹ . Evolution longue Transformation aiguë
Duvall et coll.	1967	3		47,Ph ¹ ,Ph ¹ , Lymphoadénopathies sévères Transformation aiguë
Engel et coll.	1964	1	+	46,XY,Ph ¹ atteint d'un carcinome, anomalies diverses après irradiation
	1965	1	+	45,t(D,D),Ph ¹ /45,t(D,D),Ph ¹ ,17qi 45,XX,t(D,D)
	1965	1		46,XY/45,X,Ph ¹
Engel et McKee	1966	1 1	+	+ 46,XY,Ph ¹ /50,XY,Ph ¹ ,Ph ¹ ,C+,D+,F+Phase aiguë + 47,XX,Ph ¹ ,C+/50,XX,Ph ¹ ,Ph ¹ ,2+,C+,G+ Traité
		1	+	49,XX,Ph ¹ ,Ph ¹ ,F+,G+/98,133,165 chromosomes + 46,XX/49,XX,Ph ¹ ,Ph ¹ ,F+,G+
Erkman et coll.	1966	1 1	+	46,XY,Ph ¹ /55,XY,Ph ¹ ,Ph ¹ ,C+6,D+,F+,G+/ 58,XY,Ph ¹ ,Ph ¹ ,C+6,D+2,F+2,G+2
	1962	1 1	+	+ 46,XY,Ph ¹ Non traité + sans anomalie. Traité. Evolution bénigne
Fitzgerald et coll.	1963	4 3 1 1	+	+ 46,Ph ¹ Non traités + 46,Ph ¹ Traités + 46,Ph ¹ ,G-, "minute"+ Traité + 46,Ph ¹ . Cellules hyperdiploïdes, Traité
	1966	1	+	46,Ph ¹ ,C-,métacentrique+. Phase aiguë

TABLEAU I. - Leucémie myéloïde chronique (Suite)

AUTEURS		Nb de cas	Examen M S		OBSERVATIONS
Ford	1960	2	+		sans anomalie
Ford et Clarke	1963	1	+	+	46,XY,Ph ¹ ,C+,Mar+,A-,16- Avant et après traitement
Frei et coll.	1964	22	+		46,Ph ¹ . Traités
		2	+		sans anomalie. Traités
Gavosto et coll.	1965	1	+		46,XY,Ph ¹ (irradié)
Goh et coll.	1964	1			47,XX,Ph ¹ ,C+ Avant traitement, après, diminution du nombre d'anomalies
Goh et Swisher	1964	10		+	46,Ph ¹
		1		+	46,XY,Ph ¹ (Un frère jumeau normal)
Goh	1967	5			46,Ph ¹ Phase aiguë
		1			42 à 50 chromosomes (2 Ph ¹) Phase aiguë
		2			46,Ph ¹ . Cellules hyperdiploïdes
Hammouda et coll.	1964	1	+	+	46,Ph ¹ Phase aiguë
		1	+	+	47,Ph ¹ ,Ph ¹ " "
		1	+	+	47,Ph ¹ ,Ph ¹ ,Dq- Phase aiguë
		1	+	+	46 à 50 chromosomes (Ph ¹ ,Ph ¹ ,D+,E+G+)Ph. aiguë
Hampel et Palme	1963	2		+	Anomalies diverses
Holton et Johnson	1968	2	+	+	46,XX,Ph ¹ . Sœurs âgées de moins de 3 ans
		2	+		46,XX,Ph ¹ et 46,XY,Ph ¹ . Frères âgés de moins de 3 ans
Hsu	1961	1			47 à 49 chromosomes, (1 à 3 "minutes"),Ph ¹
Ilbery et Louer	1966	1		+	46,XX,Ph ¹ . Avant traitement
			+		Sans anomalie. Après traitement
					Ascites 62,XX,Ph ¹ ,Ph ¹ ,B+,C+,D+,E+
Jacobs et coll.	1966	1	+	+	46,XY,Ph ¹ Avant traitement (Frère jumeau normal)
			+	+	46,XY,Ph ¹ Après "
Kemp et coll.	1964	4		+	46,Ph ¹
			+	+	46,XY,Ph ¹ Avant l'apparition de la LMC
		1		+	46 à 51 chromosomes (Ph ¹ ,Ph ¹ ,3+,B+,C+,D+,F+) Transformation aiguë
Kenis et Koulischer	1967	13			46,Ph ¹
		1			49,XY,Ph ¹ ,C+,E+,G+ (Anémie, thrombopénie)
		1			47,XY,Ph ¹ ,Ph ¹
		1			44,XY,Ph ¹ ,C-,E- Phase aiguë
		1			46,XY,Ph ¹ (neutrophilie chronique)
		1			46,XX,Ph ¹ (métaplasie myéloïde)
Kinlough et Robson	1961	1		+	46,Ph ¹
Kyle et Pease	1966	2			sans anomalie. Leucémie à basophiles
	1964	1		+	47,XY,Ph ¹ ,Ph ¹ /45,(G,Y)? - Phase aiguë
Kiosoglou et coll.	1965	1		+	46,Ph ¹ Phase aiguë
		1		+	46,Ph ¹ ,A-,Mar+ Phase aiguë
		1		+	47,Ph ¹ ,C+
	1966	24		+	46,Ph ¹
		1		+	sans anomalie. LMC typique. Traité
Krauss et coll.	1964	16			46,Ph ¹
		12			sans anomalie. Phase aiguë
	1966	5			46,Ph ¹ (myélofibrose et métaplasie myéloïde)
		1			sans anomalie (" " " ")

TABLEAU I. - Leucémie myéloïde chronique (Suite)

AUTEURS		Nb de cas	Examen M S	OBSERVATIONS
Lawler et Galton	1966	2	+	47,XY,Ph ¹ ,E-,C+,C+ Phase aiguë
		1	+	45,X,Ph ¹ . Père de 2 enfants. Evolution longue
		1	+	45,X,Ph ¹ /46,XY
		1	+	45,X,Ph ¹ /46,XY Transformation aiguë
				Divers clones (Ph ¹ ,Ph ¹ ,Y-,E-,C+,D+,F+)
		1	+	46,XY,Ph ¹ Phase chronique
		1	+	45,XY,Ph ¹ ,C-,C-,D+ Phase aiguë
Lejeune et coll.	1965	1	+	48,XY,Ph ¹ ,Ph ¹ ,C+ Phase aiguë
		1	+	49 à 50,XY,Ph ¹ ,Ph ¹ ,C+,C+ Phase aiguë
		1	+	46,XY,Ph ¹ Phase chronique
			+	46,XX,Ph ¹ (Une cellule Ph ¹ ,G+,E+,E+,Frag+)
Májský et Krecek	1966	1		46,XX,Ph ¹ . Anomalies diverses.
Muldal et coll.	1967	1		2 populations d'érythrocytes A ₂ et Am faible
Nowell et Hungerford	1960	1		46,XX,Ph ¹ . Thyrotoxicose traitée par le I ¹³¹
		2	+	46,XY,Ph ¹
		5	+	46,XY,Ph ¹
		2	+	46,XX,Ph ¹
		8	+	46,Ph ¹
Ohno et coll.	1961	1	+	46,XY,Ph ¹ ,Ph ¹ ,G-
		1		sans anomalie
		4		46,Ph ¹
Padeh et coll.	1965	1		45,Ph ¹ ,t(G,D)
		1	+	46,XY,Ph ¹
		1	+	46,XX Hyperdiploïdie, endoréduplication
Pedersen	1964	2	+	46,XX Endoréduplication, cassures
Pedersen et Videbaek	1964	2	+	47,XY,Ph ¹ ,17-,C+,C+
		1	+	45,XY,Ph ¹ ,D-,C-,dict+ Phase chronique
Pedersen	1965	1	+	53,XY,Ph ¹ ,Ph ¹ ,E-,G+,C+,C+,C+C+,C+,A+,Mar+
		1		Phase aiguë
		1	+	45 à 47,Ph ¹ (G-,16-,17-18-,C+) Phase aiguë
		1	+	45 à 52,Ph ¹ (G-,E-,F-,G+,F+,C+) " "
		1	+	46 à 49 Ph ¹ (G-,17-,C-,F+,16+,C+) " "
Pegoraro et coll.	1967	1	+	50 à 53 Ph ¹ (Ph ¹ ,G+,C+,C+,C+,C+,C+,A+,Mar+,E-)
		1	+	46,XY,Ph ¹ ,Ph ¹ ,C+,F+,G+,A-,B-,D-,E-
Reisman et coll.	1963	4	+	53,XY,Ph ¹ ,Ph ¹ ,C+,C+,C+,F+
		1	+	46,Ph ¹ Enfants traités
		1	+	47,"minute" " "
		2	+	46/47,"minute" Enfants traités
		2	+	Sans anomalie " "
Rigo et coll.	1966	1	+	47,XY,G+/47,XY,Ph ¹ ,Ph ¹ /47,XY,Ph ¹ ,"minute"
				Phase aiguë
Ritzmann et coll.	1966	1	+	46,XY,Ph ¹ /47,XY,Ph ¹ ,W+ Gammapathie (IgG type K)
Rozen et Teplitz	1965	1	+	Traité
Ruffié et coll.	1965	1	+	46,XY,Ph ¹ . Traité
Sanchez-Cascos et Barreiro	1964	1	+	46,Ph ¹ . Diverses lignées (Ph ¹ ,Ph ¹)
		1	+	Transformation aiguë rapide
		1		45,Ph ¹ ,t(B,C).

TABLEAU I. - Leucémie myéloïde chronique (Suite)

AUTEURS		Nb de cas	Examen M S	OBSERVATIONS
Sandberg et coll.	1961	5	+	46,Ph ¹
		3	+	46,Ph ¹ . Cellules hyperdiploïdes sans Ph ¹
Sandberg et coll.	1962	12	+	46,Ph ¹ Traités
		1	+	46,Ph ¹ ,Dq- Traité
		1	+	46/47,Ph ¹ "
		1		sans anomalie. Leucémie radioinduite
		1		" " " à éosinophiles
		1		" " LMC atypique
Schröder et Bock	1965	1		46,XY,Ph ¹ . Hyperdiploïdie (Ph ¹ ,Ph ¹ ,Ph ¹) Phase aiguë
Smalley	1966	1	+	47,Ph ¹ ,Ph ¹ Phase aiguë
		1	+	46 à 91 chromosomes, (Ph ¹) Phase aiguë
		3	+	Hyperdiploïdie (Ph ¹ ,Ph ¹ ,C+,E+)
Speed et Lawler	1964	17	+	46,Ph ¹ Traités et non traités
		2	+	46,XY/45,X,Ph ¹ Traités
		1	+	46,Ph ¹ Phase aiguë Traité
		1	+	45 à 49,Ph ¹ Phase aiguë Traité
		1	+	46 à 51,Ph ¹ " " Non traité
		1	+	sans anomalie. LMC typique, non traité
		1	+	47,C+ LMC atypique
		1	+	48,E+,E+ LMC atypique Non traité
Stahl et coll.	1966	5	+	46,Ph ¹
		1		46,Ph ¹ /47,Ph ¹ ,G+
		1		46,Ph ¹ /45,Ph ¹ ,G- Evolution rapide 2 cellules avec translocation (D,17)
Stich et coll.	1966	1	+	49,XY,Ph ¹ ,Ph ¹ ,17qi,C+,C+ Ostéomyélosclérose transformation aiguë
Streiff et coll.	1966	1		46,XY,Ph ¹ /47,XY,Ph ¹ ,Ph ¹ ,C-,D+/ 48,XY,Ph ¹ ,Ph ¹ ,Ph ¹ ,D+,G- Phase aiguë
Tjio et coll.	1966	20	+	46,Ph ¹ Non traités
		14	+	46,Ph ¹ traités
		1	+	46,Ph ¹ Cellules hyperdiploïdes sans Ph ¹
		1	+	47,Ph ¹ ,C+ Cellules hyperdiploïdes sans Ph ¹
		1	+	46,XX/47,XXX,Ph ¹ . Traité
		1	+	46,Ph ¹ /45,Ph ¹ ,F- "
		1	+	46,Ph ¹ Anomalies diverses après irradiation
		1	+	46,Ph ¹ /45,Ph ¹ ,G- Traité
		2	+	46,Ph ¹ Rémission sanguine. Traités
		1	+	47,Ph ¹ ,Ph ¹ Rémission sanguine. Traité
Tjio et coll.	1966	1	+	46,Ph ¹ ,A-,Mar+ Rémission sanguine. Traité
		1	+	46 à 48,Ph ¹ ,Ph ¹ ,C+,C+,E- Rémission médullaire
		5	+	46,Ph ¹ . Rémission médullaire. Traités
		1	+	46,Ph ¹ /49,Ph ¹ ,Ph ¹ ,C+,C+ Rémission médullaire
		1	+	46,Ph ¹ . Deux cellules 48,C+,C+ Traité
		1	+	46,Ph ¹ /47,Ph ¹ ,Ph ¹ "
		5	+	46,Ph ¹ Phase aiguë "
		1	+	44 à 46,Ph ¹ Phase aiguë "
		1	+	46 à 51 chromosomes sans Ph ¹ "
		11	+	sans anomalie "
		1	+	2 cellules 47,G+/1 cellule 49,C+,C+,C+ Traité
		15	+	46,Ph ¹ Non traités
Fough et coll.	1961	1	+	46,XY,Ph ¹ /47,XXY,Ph ¹ Non traité
		1	+	46,XY/45,X,Ph ¹ " "
		1	+	46,Ph ¹ ,C+,16- " "
		19	+	46,Ph ¹ Traités
		5	+	sans anomalie. Traités

TABLEAU I. - Leucémie myéloïde chronique (Suite et Fin)

AUTEURS		Nb de cas	Examen M S		OBSERVATIONS
Tough et coll.	1963	2	+		sans anomalie. LMC typique
		21	+		46,Ph ¹
		2	+	+	46,XY/45,X,Ph ¹
		1	+	+	46 et 53 chromosomes (Ph ¹)
		1	+		47 chromosomes (Ph ¹)
Trujillo et Ohno	{ 1963 1964	1	+		46,XY,Ph ¹ /47,XY,Ph ¹ ,G+
		18	+	+	46,Ph ¹
Wahrman et coll.	1962	1		+	45 à 47 chromosomes. Diverses anomalies. Traité
Wahrman et coll.	1967	1			48,XX,Ph ¹ ,C+,F+
		1			46,XY,Ph ¹ Anomalies diverses. Traité
Weiner	1965	1	+	+	46,XY,Ph ¹ frère atteint de LMC, père décédé après LLC,Ph ¹ chez quatre parents normaux
Whang et coll.	1963	24	+	+	Ph ¹ dans 100 % des cas.

— Ph¹ et traitement.

Les observations faites avant l'institution du traitement montrent régulièrement l'existence du Ph¹. Nous avons cependant signalé plus haut que la fréquence des cellules avec le Ph¹ peut varier lors des rémissions thérapeutiques.

Quelques publications font état d'études concernant la sensibilité ou la résistance au traitement de certains clones porteurs du Ph¹ et d'autres anomalies chromosomiques (38, 190, 212). De même, des examens approfondis ont été effectués sur de nombreux cas à des stades divers de la leucémie (212). Ils ont montré :

1° Une différence dans le degré d'aneuploidie entre cellules avec et sans Ph¹. Lors de la phase finale de la maladie, les cellules porteuses du Ph¹ subissent généralement des remaniements chromosomiques successifs, tandis que les cellules sans Ph¹ demeurent diploïdes.

2° Une prédominance des clones pseudodiploïdes ou hypodiploïdes pendant la phase chronique et une tendance à l'hyperdiploidie lors de la transformation aiguë.

3° La coexistence, lors de la phase aiguë, de plusieurs lignées, dont une est en général majoritaire.

Les remaniements surajoutés au Ph¹ seront discutés plus longuement dans le chapitre consacré à l'évolution clonale.

— Fréquence des cas de LMC porteurs du Ph¹.

La recherche systématique du chromosome Ph¹ dans la LMC a permis à certains auteurs de constater l'existence de cas où cette anomalie n'est pas retrouvée : Dans une revue de la littérature portant sur 307 cas de LMC, 17 ne comportaient pas le Ph¹ (21, 22).

Si l'on considère l'ensemble des observations publiées, les cas sans Ph¹ comprennent :

a) des leucémies radioinduites (10, 11, 241, 267).

b) des leucémies avec des manifestations atypiques (48, 62, 159).

Dans une étude récente portant sur 73 cas de LMC, le Ph¹ a été retrouvé dans 60 cas (82 %). Les cas sans Ph¹ constituent, selon les auteurs, une entité clinique distincte. Ils seraient caractérisés par : 1° une survie plus courte, 2° une transformation aiguë précoce, 3° une mauvaise réponse au traitement, 4° des taux de leucocytes et de plaquettes inférieurs à ceux observés dans les cas avec Ph¹ (265).

c) des cas de LMC chez l'enfant (218, 121, 128, 265). Plusieurs cas de LMC sans Ph¹ ont été décrits chez des enfants de moins de 7 ans. Certaines particularités ont été signalées : 1° des taux de leucocytes et de plaquettes bas, 2° une tendance à des infections et à des hémorragies fréquentes, 3° une mauvaise réponse au traitement, 4° l'existence de 40 à 60 % d'hémoglobine foetale, 5° des transformations monocytoides dans le sang.

d) des cas de LMC considérés comme typiques, dont la fréquence serait de 5 % (51).

Il faut remarquer toutefois que ces observations proviennent de laboratoires différents et que la précision avec laquelle certains auteurs, non hématologistes, ont posé le diagnostic de LMC est toujours sujette à caution.

— Spécificité du Ph¹.

L'existence d'un chromosome semblable au Ph¹ en dehors de la LMC a été décrite, notamment dans des cas de leucémie granulocytaire aiguë et subaiguë (153, 154) et des cas de syndromes myéloprolifératifs (114, 174, 177).

Dans une famille, le Ph¹ a été retrouvé chez un sujet



Fig. 3 a et b. — Mitose dispersée et caryotype organisé d'une cellule tétraploïde comportant deux chromosomes Ph^1 . Leucémie myéloïde chronique. Sexe féminin (cas n° 91).

atteint de LMC et chez divers parents non leucémiques (280). Cette observation demande néanmoins à être confirmée. Il en est de même pour un cas de leucémie lymphoblastique aiguë caractérisée par la perte d'un chromosome C, la présence du Ph^1 et d'un G surnuméraire (156).

La rareté de ces observations et la régularité avec laquelle on retrouve le Ph^1 dans la LMC ont conduit à considérer la présence de ce chromosome comme un argument diagnostique.

b) Leucémie lymphoïde chronique (LLC).

Une revue de la littérature met en évidence les difficultés rencontrées dans l'étude cytogénétique des LLC. En effet, divers auteurs ont entrepris cette étude en faisant appel aux méthodes d'examen direct de la moelle et des ganglions, ainsi qu'aux cultures de cellules médullaires et sanguines (54, 117, 204, 234). Les résultats décevants de ces tentatives témoignent de l'inefficacité des techniques utilisées et de la nécessité de trouver une méthode d'étude spécifique du lymphocyte leucémique.

Le tableau II résume les cas de LLC ayant fait l'objet d'un examen caryotypique. On ne relève dans la plupart aucune anomalie. Dans l'observation de Gunz et coll. (115), on remarque la coïncidence dans une même famille de plusieurs cas de néoplasie et d'un chromosome du groupe G ayant subi la délétion du bras court. Cette anomalie a été retrouvée chez plusieurs membres de la famille, y compris des sujets bien portants. En accord avec la Convention de Denver, les auteurs ont appelé ce chromosome anormal Christchurch ou Ch^1 .

L'étude d'autres cas familiaux de LLC n'a démontré aucune anomalie (75, 117).

c) Leucémie myélomonocytaire subaiguë (LMMS).

Sur un total de 22 cas, 13 montrent des anomalies chromosomiques (Tableau III).

2° LEUCÉMIES AIGÜES.

Les publications concernant l'étude cytogénétique des leucémies aiguës sont résumées dans les tableaux IV et V. Elles font état, soit d'un caryotype normal, même lorsque le nombre de leucoblastes est très élevé (218, 242), soit d'anomalies chromosomiques diverses de structure et de nombre.

a) Leucémie myéloblastique aiguë (LMA).

b) Leucémie lymphoblastique aiguë (LLA).

Dans la leucémie myéloblastique aiguë (LMA), on observe fréquemment une hypodiploïdie et dans la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA), une hyperdiploïdie importante, mais dans aucune des formes aiguës de leucémie, une anomalie spécifique n'a pu être mise en évidence.

Plusieurs auteurs ont noté la présence d'une aneuploïdie avant l'institution du traitement, et sa persistance au cours de l'évolution de la maladie. Les anomalies caryotypiques semblent disparaître ou diminuer pendant la rémission, mais elles réapparaissent inchangées lors des rechutes (219, 220).

c) Erythroleucémie (EL).

Les anomalies caryotypiques observées dans l'érythroleucémie (EL) sont présentées dans le tableau VI.

3° SYNDROMES MYÉLOPROLIFÉRATIFS

Sous cette appellation, se trouvent réunis diverses hémopathies ayant entre elles certaines caractéristiques cliniques, hématologiques et pathologiques communes.

TABLEAU II. — Leucémie lymphoïde chronique

AUTEURS		Nb de cas	Examen M G* S	OBSERVATIONS
Baikie et coll.	1960	3	+	sans anomalie
Baker et Atkin	1965	1	+	sans anomalie
Baserga et Castoldi	1965	4 1	+ + + +	sans anomalie A anormal dans 3 cellules
Berger	1963	1	+	sans anomalie
Court Brown	1964	1		sans anomalie
Fitzgerald	1965	15 3		Chromosomes G plus petits que chez les témoins normaux sans anomalie
Ford et coll.	1960	2	+	sans anomalie
Goh	1967	6		40 % de cellules aneuploïdes
Gunz et coll.	1962	9 2	+ +	sans anomalie 46,XY,Gp- Plusieurs cas de néoplasie dans la famille
Heni et Siebner	1964	1		sans anomalie Plusieurs cas de néoplasie dans la famille
Kinlough et coll.	1961	3 1	+ +	sans anomalie
Ruffié et coll.	1966	5	+	sans anomalie
Sandberg et coll.	1960	1	+	sans anomalie

G * : ganglion

TABLEAU III. — Leucémies myélomonocytaires

AUTEURS		Nb de cas	Examen M F* S	OBSERVATIONS
Atkin et Goulian	1965	1	+ +	46 à 50 chromosomes. Pertes et acquisitions de chromosomes surnuméraires (surtout G, Y)
			+	48,XX,? r,? r,frag+. Avant traitement
	1959	1	+ +	47,XX,Mar+,? r,frag+. Après traitement
Baikie et coll.			+	46,XX
		1	+	Nombreuses cellules hyperdiploïdes.
	1961	1	+ +	sans anomalie
		1	+ +	Marqueur acrocentrique dans quelques cellules.
Berger	1963	1	+ + +	46,XY,Gp-/46,XY
Hungerford et Nowell	1962	1	+	47,XY,C+
Kiossoglou et coll.	1961	1	+	sans anomalie
		5	+	sans anomalie
		1	+	47,C+
Kiossoglou et coll.	1965	1	+	Grands satellites dans un D
		1	+	46,(17-18)q-
Nowell et Hungerford	1962	3		sans anomalie
Ruffié et coll.	1964	1	+ +	45,XY,G-/46,XY,G-,C+

F * : Fibroblastes.

TABLEAU IV. — Leucémie myéloblastique aiguë

AUTEURS		Nb de cas	Examen M S	OBSERVATIONS
Baguena-Candela et Fortezaa-Bover	1964	1	+ 47 à 50 chromosomes (? Ph ¹ ,G+,E+,C+,A+)	
		3	+ sans anomalie	Non traités
Baikie et coll.	1961	1	+ + 3 cellules à 51 chromosomes	Non traité
		1	+ sans anomalie	traité
		1	+ 46 et 47 chromosomes	
Bayreuther	1960	2		sans anomalie
Berger	1963	2	+ +	sans anomalie
Bottura et coll.	1963	1	+ sans anomalie	Avant traitement, après 44 chromosomes et hypotétraploïdes avec frag.
Fortune et coll.	1962	1	+ 46,XX,Ph ¹	8 cellules sur 12 Traité
Gavosto et coll.	1963	2		Hyperdiploïdie (D+,E+,F+)
Honda et coll.	1964	1	+ + Trisomique 21	48,G+,C+
	1961	1	+ Anomalies divers	traité
Hungerford et Nowell		5	+ + sans anomalie	
	1962	1	+ + 45,XY,3-,D-,Mar+	diverses anomalies
		3	+ + 47,C+	
Johnston	1961	1	+ + Trisomique 21	48,G+,C+
Khan et Martin	1967	1	+ 47,XX,G+	
Kinlough	1961	4	+ sans anomalie	
		2	+ 47,D+	
		1	+ + Trisomique 21. 47 à 53 chromosomes (D+,F+,4 à 5G+,Xqi)	Aneuploïdie dans la famille
		10	+ sans anomalie	
		1	+ 47,Ph ¹ ,Mar+	
		1	+ 47,XX,Ph ¹ ,C+	
		1	+ Trisomie 21	
		1	+ 46,XY,Fp-	
Kiossoglou et coll.	1965	1	+ 43,XY,B-,C-,E-	
		1	+ 47,XX,Ph ¹ ,D+	
		1	+ 51,XY,B+,C+,C+,D+,D+	
		1	+ 46,XX,16-,F+	
		1	+ 46,Ph ¹	86 % des cellules
		1	+ 46,Ph ¹	100 % des cellules
		1	+ 47,F+	
		1	+ 47 à 52 chromosomes (C-,G+,F+,D+,3+)	
Kiossoglou et coll.	1965	1	+ 46,C+,E-	
		1	+ 47,Ph ¹ ,Ph ¹	
Mammunes et coll.	1961	1	+ + Syndrome de Klinefelter	47,XXY
Mercer	1963	1		Trisomique 21 48,G+,C+
Nowell et Hungerford	1960	1	+ sans anomalie	Non traité
		1	+ 3 cellules 47,"minute"+	Traité
			+ 47,D+	
Pedersen	1964	1	+ sans anomalie	Fibroblastes, anomalies diverses
	1964	2	+ hypodiploïdie	
Reisman et coll.		1	+ Trisomique 21	
	1964	1	+ "	48,G+,C+
		1	+ "	47 à 55 chromosomes

TABLEAU IV. - Leucémie myéloblastique aiguë (Suite et Fin)

AUTEURS		Nb de cas	Examen		OBSERVATIONS
			M	S	
Ross et Atkins	1962	1	+		Trisomique 21 49,G+,G+,G+
Ruffié et coll.	1962	3			45,G-
		7			sans anomalie
	1964	1			Constriction secondaire notable d'un C Modification du groupe sanguin
	1960	2	+	+	sans anomalie. Traités
	1961	10			sans anomalie
	1962	1	+	+	Trisomique 21
		1	+		Anomalies diverses
		1	+		Pertes et acquisitions D,E et G
		1	+	+	Grand Y
		1	+		41,C-,C-,D-,17-18-,G-
Sandberg et coll.	1964	1	+		42,C-,D-,16-,17-
		1	+		43,C-,F-,F-,C-,E+
		1	+		45,B-,F-,Cq-,Mar+
		1	+		Grand Y
		1	+		47,C+/48,C+,G+
		1	+		47,C+
		1	+		47,F+/46,F+,C-
		1	+		46 à 51 chromosomes, petits marqueurs surnum.
		1	+		47,C+/48,C+,G+
		1	+		45,C-,C-,G-,G-,D+,16+,F+
	1966	1	+		45,1-,C-,C-,D-,16-,G+,2+,3+? r
		1	+		45,XY,C-,D-,E-,Mar ₁ ,Mar ₂ ,Mar ₃ . Jumeaux
Sawitsky et coll.	1966	1		+	52,XY,G+,G+,G+,G+,F+,E-,Mar ₁ ,Mar ₂
Schleiermacher et coll.	1967	1		+	Divers remaniements. Syndrome de Bloom
		1		+	46,XY,Bq+ Malformations congénitales
Stahl et coll.	1966	13	+	+	47,XX,G+,Bq+ Trisomique 21
		1	+	+	sans anomalie
		1	+	+	45,C-
Vincent et coll.	1963	1	+	+	45,G-/47,G+
Warkany et coll.	1963	1	+	+	Trisomique 21 49,G+,C+,3+
Weinstein et Weinstein	1963	1	+		Trisomique 21 48,G+,C+
			+		47,XX,C+ Non traité

On trouve ainsi groupées la LMC, l'EL, la polycythémie vraie, la myélofibrose avec métaplasie myéloïde, la thrombocythémie. Chacune de ces affections possède des caractères distinctifs, mais des formes de transition rendent souvent le diagnostic difficile.

Nous avons indiqué précédemment les résultats des examens cytogénétiques au cours de la LMC et de l'EL. Les observations des autres syndromes myéloprolifératifs ont été réunies dans les tableaux VII et VIII. Certaines sont intéressantes du fait de l'évolution d'une forme donnée vers l'une des autres formes, principalement vers des leucémies granulocytaires chroniques et aiguës.

L'analyse cytogénétique montre, soit un complément chromosomique normal, soit des anomalies caryotypiques semblables à celles observées au cours des leucémies. En particulier, on note dans certains cas la présence

d'un chromosome anormal comparable au Ph¹. Ces observations établissent un lien entre des processus considérés comme préleucémiques et les leucémies elles-mêmes.

4° GAMMAPATHIES

Deux syndromes, le myélome multiple et la macroglobulinémie de Waldenström, sont caractérisés par une gammopathie. Dans le premier, on note une hyperprotéïnémie par augmentation de globulines du type α , β ou γ , et dans le deuxième par l'existence de macroglobulines anormales.

Dans le myélome multiple, on signale : une aneuploïdie constante, surtout par excès de chromosomes, et l'apparition fréquente de chromosomes marqueurs (tableau IX).

TABLEAU V. — Leucémie lymphoblastique aiguë

AUTEURS		Nb de cas	Examen M S	OBSERVATIONS
Baikie et coll.	1961	2	+	sans anomalie
Bayreuther	1960	3		sans anomalie
Berger	1963	2 1	+	sans anomalie 3 cellules 46,XY,Gq- sur 17 analysées Traité
Chittman et McLiver	1964	1	+ +	Constriction secondaire notable dans un D avec cassures fréquentes dans cette région
Grouchy et Lamy	1964	1	+	46,XY,Cq- Traité
		1	+ +	2 cellules 46,XY,C-,Mar+,16q+ Non traité
Hungerford et coll.	1961	1 1 1 1	+ + + +	2 cellules 46,XY,D-,Mar+ traité 1 cellule 46,XY,16p- " 1 cellule 46,XY,t(Dq-,Dq+) "
		4	+	sans anomalie
Kiosoglou et coll.	1965	1 1 1 1	+ + + +	46,XY,Ph ¹ ,C-,G+ 45,XX,C- 45,XX,C- Atteinte d'un lymphosarcome
Pearson et coll.	1963	2	+	Frères jumeaux monozygotes. 64 et 65 chromosomes dans l'un, 65 dans l'autre
Reisman et coll.	1964	1 10	+ +	sans anomalie 48 à 61 chromosomes, anomalies diverses
Ruffié et coll.	1966	1	+	Débil mental porteur d'une translocation (X,Y) et d'un clone XXY
		1	+ +	47 chromosomes. Non traité
	1960	1 1	+ +	sans anomalie traité 97 chromosomes
Sandberg et coll.	1961	11 1	+ +	Aneuploïdie trisomique 21 47 à 51 chromosomes
	1962	1 2	+ + + +	47, petit submetacentrique + Non traité 45,46 et 94 chromosomes (C-,C-,D+,16+,F+)
		1	+	47,F+/47,F+,D+,G-
		1	+	47,C+ Après traitement
		1	+	47,C+ Non traité
		1	+	47,C+,C+,F-
		1	+	47,Aq-,C+,G+,(17-18)-
		1	+	49,Aq-,E+,E+,G+
		1	+	50,C+,D+,G+,G+
		1	+	50,C+,D+,16+,G+
		1	+	51,G+,G+,G+,Mar ₁ +,Mar ₂ +
Sandberg et coll.	1964	1	+	53,C+,C+,16+,(17-18)+,F+,G+,Mar+
		1	+	53-54(B+,C+,C+,E+,E+,G+,G+,Mar+)
		1	+	49 à 59 chromosomes
		1	+	55,C+,C+,C+,C+,D+,16+,(17-18)+,G+,G+
		1	+	52-60(B+,B+,D+,D+,D+,G+,G+,C+,C+,C+, Mar+)
		1	+	53,C+,C+,C+,C+,D+,E+,G+
		1	+	92 chromosomes (Marqueur dans 50 % des 4 N)
		1	+	118 chromosomes
		1	+	94 chromosomes (C+,G+)
		1	+	97 chromosomes (C+,C+,D+,E+,G+)
Stahl et coll.	1966	1	+	hypodiploïdie
Thompson et coll.	1963	1	+	Trisomique 21 sans anomalie
Tough et coll.	1961	1	+	Trisomique 21 sans anomalie

TABLEAU VI. — Erythroleucémie

AUTEURS		Nb de cas	Examen M S	OBSERVATIONS
Baserga et Ricci	1964	1	+	46,Dq-
Engel et coll.	1967	1	+	44,XY,18p+,D-,G-,Mar
Heath et Moloney	1965	1	+	39 chromosomes 20 % de cellules polyploïdes (78-156)
Jensen	1966	1	+	42,XX,D-,E-,F-,? r
		1	+	18 % de cellules comportent des remaniements. Traité.
Kay et coll.	1966	1	+	44 à 49 et 60 à 73 chromosomes (C-,? r)
			+	Polycythémie, traitée par le P ³²
		3	+	Sans anomalie (Myélose erythémique)
		2	+	45,G- " "
		4	+	Sans anomalie " "
		1	+	46,Ph ¹ +,C-,D-,E+,2+
Kiossoglou et coll.	1965	1	+	47,C+
		1	+	45,G-
		1	+	47,F+ chromosomes "géants"
		1	+	45,G-
		1	+	45 pertes diverses
Krompotic et coll.	1968	1		47 et 48 chromosomes
McLure et coll.	1965	1	+	45,C-
Papy-Jurion	1964	1	+	43 à 44 chromosomes. Deux marqueurs, un télacentrique et un "minute".
Pawelski et coll.	1965	2	+	Aneuploïdie (B-,E-), chromosomes géants, anomalies de structure.
Weatherall et Walker	1965	1	+	47,C+ débute comme Anémie de Fanconi avec remaniements divers

Dans la macroglobulinémie, l'aneuploïdie semble moins importante. Des chromosomes marqueurs (chromosomes "W") ont été signalés dans plusieurs observations.

Des anomalies diverses, de structure et de nombre, du groupe C ont également été observées dans ces deux maladies.

La signification de ces remaniements a été longuement discutée, principalement celle des chromosomes marqueurs. En effet, ces chromosomes anormaux, bien que présents dans un grand nombre de cas, ont une structure et une taille variable d'un malade à un autre, et parfois chez un même malade. Leur origine n'a pas non plus été établie avec certitude (voir 131, 261 p. rév.).

Le problème du lien entre l'anomalie chromosomique et les modifications des immuno-globulines, est également soulevé par l'observation de marqueurs semblables dans des néoplasies ne faisant pas intervenir une gammapathie. Il en est de même pour certains cas associant un processus malin ou non malin avec une gammapathie, en l'absence de tels marqueurs.

Une autre question qui reste ouverte est celle du type cellulaire porteur de ces remaniements chromosomiques: s'agit-il, par exemple des plasmocytes dans les cas de

myélome multiple, et des lymphocytes anormaux dans le cas de macroglobulinémie ? Pour certains auteurs, le plasmocyte normal ou néoplasique est une cellule à survie longue mais avec une activité proliférative réduite. De même, le lymphocyte malin ne semble pas se diviser *in vitro* dans les conditions habituelles de culture. Cela conduit à considérer deux autres hypothèses :

1° les anomalies chromosomiques sont liées au processus néoplasique, et la gammapathie ne correspond qu'à une réponse à un antigène tumoral.

2° les anomalies chromosomiques surviennent dans une cellule ancestrale, commune aux cellules immunologiquement compétentes et à d'autres éléments médullaires d'une capacité proliférative plus grande. La gammapathie correspondrait dans ce cas à l'une des manifestations néoplasiques (261).

5° ANÉMIES SIDÉROBLASTIQUES IDIOPATHIQUES ACQUISES (ASIA).

L'évolution de plusieurs cas d'ASIA, vers un processus myéloprolifératif et principalement vers une LMA ou une EL, a conduit certains auteurs à considérer cette

TABLEAU VII. — Polycythémie vraie

AUTEURS	Nb de cas	Examen M F S	OBSERVATIONS
Erkman et coll.	1967	1	+ + 2N=43,Mar+,Mar+ Evolue vers une leucémie aiguë
		2	+ sans anomalie Non traités
		1	+ 46,XX,Frag+ Non traité
		1	+ 46,XX,Frag+ " "
		1	+ 48,XX,C+,C+ " "
		1	+ 46,XX,C+,G- " "
		1	+ 46,XX,C+,E- " "
		1	+ 46,XX,C+,D-/47,C+/48,C+,C+ Non traité
		1	+ 46,XX
		1	+ 45,X/44,X,A- Avant traitement
		1	+ 45,X/45,XY,F- Après traitement
		1	+ + 46,XY Père de 2 enfants
Kay et coll.	1966	1	+ 46,XX,C+,F-/47,C+/47,C+,? Fp- Non traité
		1	+ 46,XX,C+,E-/47,C+,? Fp- Après traitement
		1	+ 46,XX,C+,F-/47,C+ Avant traitement
		1	+ 46,XX/47,C+ Après traitement
		9	+ sans anomalie
		9	+ Anomalies diverses dans 8 cas
		1	+ 46,XY,Dq- traité
		1	+ 46,XY,Cq- "
		1	+ 46,XY,Dq-/46,XY,t(Dq-,Dq+) "
		1	+ 46,XY,inv(Gp+q-) "
		3	+ + 46,Fp- traités
		1	+ + 46,XY,Fp-/46,XY,Fp-Cq- traité
Kemp et coll.	1964	1	+ + + 44,XX,C-,Mar+,? r diverses pertes "
		1	+ + 45,XY,B-/44,XY,B-,3- "
		1	+ + 46,XY,C-,? r anomalies diverses "
		12	+ anomalies sporadiques traités
Koulischer et coll.	1967	1	+ + + 46,XY,Ph ¹ Evolue vers une LMC
		6	+ sans anomalie
Levan et coll.	1964	1	+ + + 44,XX,C-,A- Evolue vers une leucémie
		2	+ 46,Ph ¹ Un cas évolue vers une LMC
Nowell et Hungerford	1962	1	+ + 47 à 49 chromosomes (C+,D+,16+) 2 populations érythrocytaires Rh-,Rh+
		1	+ + 47,Dq-,C+ Evolue vers une LMS
Nowell	1965	1	+ + 46,Dq-
		3	+ anomalies diverses, évolue vers myélofibrose
			anomalies diverses traitées

anémie comme la forme chronique de l'érythrémie maligne de Di Guglielmo (53).

D'autre part, on sait qu'une sidéroblastose peut accompagner divers états pathologiques et notamment certaines néoplasies (34, 287).

Ces observations suggèrent l'existence de deux troubles, l'un concernant le métabolisme du fer, l'autre la différenciation et la maturation de la lignée érythrocytaire, sans que le lien entre ces deux événements soit établi avec précision.

Peu d'études cytogénétiques ont été effectuées au cours de l'ASIA (155, 217, 226). Les anomalies chromosomiques concernent surtout les groupes C, F et G.

6° MODIFICATION DES GROUPES SANGUINS AU COURS DES LEUCÉMIES.

Des modifications des groupes sanguins au cours des leucémies, notamment myéloblastiques, ont été observées d'abord pour le système ABO, puis pour d'autres systèmes (voir 236 p. rev.).

Ces modifications semblent se produire toujours dans le sens d'un affaiblissement ou d'une perte antigénique et jamais d'une acquisition d'un nouvel antigène. Cela s'expliquerait par le fait qu'une telle acquisition, en présence d'un anti-corps spécifique, ne serait pas compatible avec la prolifération de la cellule modifiée.

Diverses expériences ont confirmé que ces change-

TABLEAU VIII. — Syndromes myéloprolifératifs

AUTEURS		Nb de cas	Examen M S	OBSERVATIONS
Better et coll.	1964	5	(MMy)	Sans anomalie
Bowen et Lee	1963	1	+ (MMM)	46,Ph ¹ 28 % de cellules polyploïdes
Engel et coll.	1967	1	+ (SMA)	46,17qi
Heath et Benet	1965	2	+ 2N=45	remaniements divers
		1	+ 2N=44	" "
		1	+ 2N=39	" "
Heath et Moloney	1965	1	+ (SMA)	46,Ph ¹ 4,8 % de cellules polyploïdes
Houston et coll.	1964		(PM)	Endoreduplication partielle dans 2 cellules à 47 et 50 chromosomes
Kiosoglou et coll.	1966	2	+ (MMM)	sans anomalie
		2	+ (MMM)	47,C+
		1	+ (PA)	46,Ph ¹
		2	+ (PA)	47,C+
		1	+ (PA)	sans anomalie
		3	+ (TH)	sans anomalie
Lawler et coll.	1966	1	+ 47,C+	Dysplasie médullaire, polynucléaires anormaux
Nowell et Hungerford	1962	3	+ + (SMA)	sans anomalie
		1	+ + (MM)	46,(17-18)-,C+ Evolue vers une LMS
Nowell	1965	23		5 cas anomalies diverses (SM, Anémie, leucopénie et pancytopenie) sans anomalie
Padeh et coll.	1965	1	(MM)	sans anomalie
Rowley et coll.	1966	1	+ 45,C-	Anémie et aplasie médullaire
		1	+ (TH)	46 à 48 chromosomes
		12	+ (Anémie, TH, Thrombocytose)	sans anomalie
Sandberg et coll.	1964	1	+ 47,C+	sans anomalie
Solari	1962		(MM)	46,C-,Mar+
Winkelstein et coll.	1966	1	+ (SMA)	47,C+

(MMy) métaplasie myéloïde, (MMM) myélofibrose avec métaplasie myéloïde

(SMA) syndrome myéloprolifératif atypique, (PM) préleucémie myéloïde,

(PA) panmyélose atypique, (TH) thrombocythémie

ments obéissent bien à une altération de la synthèse des substances de groupe et non à des facteurs extrinsèques à la cellule. Ce fait permet de considérer que le processus leucémique concerne simultanément les lignées érythrocytaire et granulocytaire. La nature de l'altération est en faveur d'une mutation génique équivalente à celle qui est à l'origine des rares sujets porteurs d'antigènes A3, Am, Ax. Cependant, de nouvelles observations ont montré des modifications plus complexes, portant sur des systèmes génétiques différents : par ex. changement du groupe sanguin ABO et persistance d'hémoglobine foetale (dans 236). La possibilité d'une altération chromosomique a été suggérée pour expliquer ces faits. Très peu de

publications font néanmoins état d'un remaniement chromosomique associé à une modification des groupes sanguins ABO, Gm ou Rh. Ces données ne permettent pas encore d'établir une relation causale entre ces deux changements (173, 180, 229).

Un autre problème a été posé par l'apparition d'anomalies de l'iso-hémagglutinine naturelle chez un sujet ayant subi une modification antigénique, ces deux changements apparaissant étroitement liés entre eux. Cette altération simultanée au niveau de l'anticorps et de l'antigène pourrait indiquer, soit une origine ancestrale commune à l'immunocyte et l'érythroblaste, soit une influence de la nature de l'antigène sur la synthèse de l'anticorps (236).

TABLEAU IX. — Myélome multiple

AUTEURS		Nb de cas	Examen M S	OBSERVATIONS
Baikie et coll.	1959	2	+	sans anomalie
Coltman	1965	1	+	aneuploïdie importante absence de paraprotéine
		1	+	sans anomalie
		1	+	48,XX,t(Bq-,Bq+),C+,C+
Das et Aikat	1967	1	+	44,XY,3-,C-
		1	+	45,XX,G-/45,XX,3-/46,XX,t(2q-,1q+)
		1	+	47,XX,C-,G+,G+ 47 à 53 chromosomes
Houston et coll.	1967	3	+ +	(γ A)MarW, anomalies dans le groupe C
		7	+ +	(γ G) " " " " " " " "
		6	+ +	anomalies dans le groupe C
Lewis et coll.	1963	1	+	75 chromosomes
	1964	1	+	60 à 85 chromosomes
		1	+	40,D-,D-16-,17-,F-,G-,G-,Mar+,Mar+,Frag+
Tassoni et coll.	1967	6	+	Hyperdiploïdie
		1	+	Marqueur submétacentrique
		5	+	Marqueur télacentrique
		2	+	" " " " probable

TABLEAU X. — Macroglobulinémie de Waldenström

AUTEURS		Nb de cas	Examen M S	OBSERVATIONS
Benirschke et coll.	1962	1	+	47,XX,W+ 12 cellules sur 48 analysées
Bottura et coll.	1961	1	+	47,XY,W+ 51 cellules sur 100
Broustet et coll.	1966	16	+	Un marqueur dans tous les cas, différent d'un malade à un autre.
Blake	1966	1	+	Lymphosarcome associé à une macroglobulinémie. Marqueur médian ou submédian.
Elves et Israels	1963	1	+	Marqueur W dans 3 cellules sur 160
Ferguson et MacKay	1963	1	+	sans anomalie
		1	+	Marqueur W
German et coll.	1967	1	+	47,XX,W+ 4 cellules sur 91
Houston et coll.	1967	5	+ +	Marqueur W et anomalies diverses dans le groupe C. Un cas 45,X/46,XX
		2	+ +	sans anomalie
Pfeiffer et coll.	1962	1	+	Marqueur W
		1	+	Anomalies diverses
Siebner et coll.	1965	2	+ +	Marqueur W

MATÉRIEL ET TECHNIQUES

1° MATÉRIEL

Les hémopathies faisant partie de notre étude se répartissent comme suit :

	Nombre de cas étudiés
Leucémie myéloïde chronique	100
Leucémie lymphoïde chronique	1
Leucémie monocyttaire chronique	1
Leucémie myéloïde subaiguë	1
Leucémie myélomonocytaire subaiguë	2
Leucémie myéloblastique aiguë	16
Leucémie promyélocytaire aiguë	3
Leucémie lymphoblastique aiguë	8
Leucémie monoblastique aiguë	1
Erythroleucémie	1
Polycythémie vraie	1
Splénomégalie myéloïde	6
Myélosclérose	1
Hyperleucocytoses isolées	3
Thrombocythémie	3
Eosinophilie idiopathique chronique	1
Myélome multiple	1
Macroglobulinémie de Waldenström	9
Anémie sidéroblastique idiopathique acquise	12
	171

le lymphocyte leucémique paraît incapable de se diviser en culture, même en présence de PHA (204).

En ce qui concerne la cinétique de prolifération cellulaire *in vitro*, on sait que 10 % des lymphocytes normaux se divisent au terme de 48 heures et que cette proportion s'élève à 40 ou 45 % à la 72^e heure (179). Les cellules leucémiques semblent se diviser plus tôt ; c'est ainsi que l'on observe l'apparition de mitoses anormales dès la 24^e heure, leur fréquence maximale étant atteinte à la 48^e heure. Après cette période, la multiplication des lymphocytes normaux a lieu au détriment des cellules malignes (244).

Certains auteurs pensent que des facteurs inhibiteurs de la division cellulaire pourraient exister dans le sérum des leucémiques (135). Cependant, une étude récente n'a pas montré de différence entre l'index mitotique des cultures comportant du sérum autologue et celui des cultures comportant du sérum normal hétérologue (213).

D'autre part, l'existence d'une aneuploïdie plus importante dans la moelle que dans le sang, a fait penser à la possibilité d'une dichotomie entre ces deux tissus (240). Pourtant, lors des rechutes cliniques, le sang peut devenir une véritable "suspension médullaire" et de ce

2° TECHNIQUES D'ANALYSE CARYOTYPIQUE.

Les techniques d'étude caryotypique des cellules leucémiques sont des modifications des techniques utilisées pour l'analyse chromosomique des cellules non malignes (100, 102, 187, 264).

La prolifération des leucocytes normaux *in vitro* nécessite l'emploi d'un stimulus antigénique. En pratique, on utilise un mucopolysaccharide extrait du haricot (*Phaseolus vulgaris*). Cette substance, la phytohémagglutinine (PHA), induit la multiplication et la transformation blastique des lymphocytes, transformation qui semble liée à une réaction immunologique conduisant à la synthèse de γ globulines (4, 197). D'autres substances peuvent également jouer ce rôle (201).

Des cultures doubles, avec et sans PHA, ont été conseillées dans l'étude des hémopathies. L'action de cette substance sur les cellules leucémiques demeure pourtant incertaine (197). En général, les cellules malignes se multiplient spontanément *in vitro*, seul

TABEAU XI. — Préparation des cultures pour l'analyse chromosomique de cellules médullaires et sanguines dans le cas des leucémies.

EXAMEN DIRECT MOELLE	Un tube à centrifuger (30 ml) : 10 ml milieu 199 + 0,5 ml héparine 5.000 U.I./ml 1 ml colchicine à 0,4 mg/ml + 0,5 ml moelle 2 heures à 37°C.		
CULTURE : MOELLE et SANG	Milieu 199 6 ml	24 h.	Avec PHA une goutte de M et une goutte de P
	Sérum AB 2 ml		Sans PHA
	5 à 7 x 10 ⁵ cellules/ml	48 h.	Avec PHA une goutte de M et une goutte de P
			Sans PHA

fait les anomalies chromosomiques retrouvées dans l'un et l'autre tissu sont comparables (74, 82).

Enfin, la plupart des auteurs s'accordent à donner la préférence à l'examen direct de la moelle plutôt qu'aux cultures médullaire et sanguine à court terme (240, 74).

Les techniques utilisées dans notre étude comprennent :

a) L'examen direct de la moelle permettant pratiquement l'observation des mitoses *in vivo*.

b) des cultures de moelle et de leucocytes sanguins à court terme (24, 48 et 72 heures).

Mises en culture :

1) Moelle osseuse. — 0,5 ml de moelle osseuse, préparés selon les indications du tableau XI, permettent l'examen direct ainsi que des cultures de 24, 48 et 72 heures, avec et sans PHA.

2) Quelques gouttes du sang périphérique sont introduites dans des milieux identiques en vue de cultures de 24, 48 et 72 heures, avec et sans PHA. La quantité de sang mise en culture est fonction de la leucocytose au moment de l'examen : la concentration finale est ajustée à 5×10^5 cellules par ml pour la L.M.C., à 7×10^5 cellules par ml pour les autres hémopathies.

Accumulation des mitoses :

Au terme de la culture, on ajoute de la colchicine (concentration finale 0,04 mg/ml) pendant deux heures à l'étuve à 37° C. Pour l'examen direct de la moelle, la colchicine est ajoutée à la suspension cellulaire immédiatement après le prélèvement.

Dispersion des chromosomes par un choc hypotonique :

Après le traitement par la colchicine, les tubes sont centrifugés (800 tours/min/10min) et le surnageant est remplacé par une solution hypotonique ayant pour but de "gonfler" les cellules et plus particulièrement les noyaux afin d'obtenir une dispersion des chromosomes.

Cette solution est une solution de citrate de soude dont la concentration et le temps d'application varient en fonction de la culture :

1) Cellules médullaires, examen direct : solution à 0,60 p. 100, 20 minutes à 37° C.

2) Cellules médullaires (culture) et leucocytes sanguins : solution à 0,95 p. 100, 5 minutes à 37° C.

Fixation :

Après centrifugation (800 t/min/10 min) le culot cellulaire est fixé par le mélange alcool absolu : acide acétique, 3:1, pendant 20 minutes à 0° C. Après une nouvelle centrifugation, le culot est mis en suspension dans quelques gouttes d'acide acétique à 45 p. 100 refroidi à 0° C.

ABRÉVIATIONS UTILISÉES

Leucémie myéloïde chronique	LMC
Leucémie lymphoïde chronique	LLC
Leucémie monocyttaire chronique	LMoC
Leucémie myéloïde subaiguë	LMS
Leucémie myélomonocytaire subaiguë	LMMS
Leucémie myéloblastique aiguë	LMA
Leucémie promyélocytaire aiguë	LPA
Leucémie lymphoblastique aiguë	LLA
Leucémie monoblastique aiguë	LMBA
Erythroleucémie	EL
Polycythémie	PV
Splénomégalie myéloïde	SM
Myélosclérose	MS
Hyperleucocytose	HL
Thrombocythémie	TH
Eosinophilie idiopathique chronique	EIC
Myélome multiple	MM
Macroglobulinémie de Waldenström	M de W
Anémie sidéroblastique idiopathique acquise	ASIA

Myélogrammes : sur 500 éléments

Mégac	Mégacaryocytes sur toute la lame
Poly	Polynucléaires
N	Neutrophiles
E	Eosinophiles
Métam	Métamyélocytes
Myélo	Myélocytes
Prom	Promyélocytes
Myélobl	Myéloblastes
Erythro	Erythroblastes pour 100 éléments blancs
Monobl	Série monoblastique
Cel ret	Cellules réticulaires
Cel anorm.	Celles anormales

Hémogrammes :

GR	Globules rouges $\times 10^3/\text{mm}^3$
GB	Globules blancs $\times 10^3/\text{mm}^3$
Plaquettes	$\times 10^3/\text{mm}^3$
Lympho	Lymphocytes
Monoc	Monocytes
Plasmo	Plasmocytes
PAL	Phosphatase alcaline leucocytaire (score normal 20 à 60)

Examen chromosomique :

M	Moëlle
S	Sang
PHA	Phytohémagglutinine (M et P)
≤ 44	Egal ou inférieur à 44 chromosomes
≥ 47	Egal ou supérieur à 47
4N	Tétraploïde

Préparation des lames :

Une dernière centrifugation permet d'obtenir un culot qui est remis en suspension dans une goutte d'acide acétique à 45 p. 100 et qui servira à la préparation des lames. On laisse tomber une goutte de cette suspension sur une lame trempée dans de l'eau distillée glacée. Les cellules fragilisées par la fixation éclatent en tombant sur le verre ce qui permet la dispersion des chromosomes dans un seul plan. Les lames sont ensuite séchées à la flamme jaune du bec Bunsen.

Coloration :

Les lames peuvent être colorées : soit par le bleu d'Unna (dilué au 1/5) pendant 20 minutes après hydrolyse (HCL N, 60° C, 7 min.), soit par le réactif de Giemsa pendant 10 min.

Préparation des caryotypes :

Les mitoses sont analysées sur lame et photographiées (film Microphile-panchromatique Kodak).

Un premier agrandissement (x 2000) des clichés permet la numération des chromosomes et la sélection des mitoses susceptibles d'analyse caryotypique.

Un deuxième agrandissement (x 3000) sert au découpage des chromosomes et à leur appariement en vue de leur classification.

La classification des chromosomes est faite selon le Système de Nomenclature fixé à Denver en 1960 (216) et à Chicago en 1966 (40).

On peut noter ici que la technique utilisée entraîne nécessairement la perte de chromosomes dans un certain nombre de mitoses. Ces pertes sont donc au hasard. Ce n'est que lorsqu'il est possible de démontrer leur caractère systématique que l'on sera amené à en tenir compte.

†††

PRÉSENTATION DES RÉSULTATS

Les observations cliniques et caryotypiques, la distribution des nombres chromosomiques, les myélogrammes, les hémogrammes, apparaissent sous forme de tableaux pour chaque hémopathie (Tableaux XII, XIII, XIV, XV).

a) Leucémie myéloïde chronique (LMC).

Nous avons étudié 100 cas de LMC. Ce groupe de malades est constitué par 37 femmes et 63 hommes, âgés de 11 à 73 ans.

Le premier examen caryotypique a été fait, dans 83 cas, au cours de la phase chronique, et dans 17 cas, lors de la transformation aiguë. Quarante deux malades ont été étudiés avant traitement, dix malades avant et après celui-ci, et quarante huit malades après une période variable de traitement.

L'examen a été effectué à partir de la moelle dans

67 cas, à partir du sang dans 8 cas, à partir de la moelle et du sang, simultanément, dans 25 cas.

Le Ph¹ a été observé dans 100 % de cas de notre étude. Le nombre modal de chromosomes dans la moelle et dans le sang, a été de 46 pour l'ensemble de malades en phase chronique (à l'exception de deux cas, n° 16 et n° 24, qui présentaient un mode hypodiploïde). Chez la plupart des malades en phase aiguë, une population diploïde coexistait avec une population hyperdiploïde.

Des cellules comportant une ou plusieurs anomalies associées au Ph¹ ont été observées, avant et après traitement, au cours de la phase chronique et, plus particulièrement, lors de la transformation aiguë. Dans quelques cas ces cellules étaient minoritaires, dans d'autres elles constituaient des clones majoritaires.

TABLEAU XII. — LMC : Observations cliniques et caryotypiques

Cas n°	Age	Sexe	Examen	Phase	Traitement	Evolution	Clone anormal caractéristique
1 Cla.	43	M	$\left\{ \begin{array}{c} 1 \\ 2 \end{array} \right.$	Chronique	Aucun BUS,DBM	Début 1 an	46,XY,Ph ¹ 46,XY,Ph ¹ ,Cr
2 Dog.	73	M	Unique	id	Aucun	Début	46,XY,Ph ¹ (1 cellule 46,XY,Ph ¹ ,G-,C+)
3 Thi.	46	M	id	id	id	id	46,XY,Ph ¹
4 Lec.	A*	F	id	id	id	id	46,XX,Ph ¹
5 Mor.	42	M	id	id	id	id	46,XY,Ph ¹
6 Ver	15	M	id	id	id	id	46,XY,Ph ¹
7 Bor.	67	M	id	id	id	id	46,XY,Ph ¹ (1 cellule, 47,D-,Mar+,Mar+)
8 Vig.	37	M	id	id	id	id	46,XY,Ph ¹
9 Fil.	11	F	$\left\{ \begin{array}{c} 1 \\ 2 \end{array} \right.$	id id	id BUS	id 5 mois	46,XX,Ph ¹ (1 cellule 46,XX,Ph ¹ ,E-,G+) id (12 cellules avec cassures)
10 Que.	46	M	Unique	id	Aucun	Début	46,XY,Ph ¹

A* : adulte

TABLEAU XII. - LMC : Observations cliniques et caryotypiques (Suite)

Cas n°	Age	Sexe	Examen	Phase	Traitement	Evolution	Clone anormal caractéristique
11 Rod.	53	F	$\begin{Bmatrix} 1 \\ 2 \end{Bmatrix}$	id id	id BUS	id 5 mois	46,XX,Ph ¹ (17 % de polyploïdes) id (15 % de polyploïdes)
12 Lel.	43	M	$\begin{Bmatrix} 1 \\ 2 \end{Bmatrix}$	id id	Aucun BUS,PRE,6MP	Début 14 mois	46,XY,Ph ¹ id
13 Rau.	26	M	Unique	id	Aucun	Début	46,XY,Ph ¹ (5 cellules 45,XY,Ph ¹ ,G-)
14 Hau.	32	M	$\begin{Bmatrix} 1 \\ 2 \end{Bmatrix}$	id id	id DBM	id 21 jours	47,XY,Ph ¹ ,Ph ¹ (1 cellule 46,XY,Ph ¹ ,Ph ¹ ,D-) id
15 Dem.	51	M	$\begin{Bmatrix} 1 \\ 2 \end{Bmatrix}$	id id	Aucun DBM	Début 14 jours	45,XY,Ph ¹ ,C-,F-,dic+ (Nombreuses cellules hypotetraploïdes)
16 Dav.	50	M	Unique	id	Aucun	Début	45,X,Ph ¹ (Cellules hypotetraploïdes)
17 Dam.	37	M	$\begin{Bmatrix} 1 \\ 2 \end{Bmatrix}$	id Aiguë	id DBM	id 1 mois	46,XY,Ph ¹ id
18 Egu.	33	M	$\begin{Bmatrix} 1 \\ 2 \end{Bmatrix}$	Chronique Aiguë	Aucun BUS	Début 1 an	46,XY,Ph ¹ 48,XY,Ph ¹ ,Ph ¹ ,C+
19 Ren.	30	M	$\begin{Bmatrix} 1 \\ 2 \end{Bmatrix}$	Chronique Aiguë	Aucun BUS	Début 6 mois	46,XY,Ph ¹ 46,XY,Ph ¹ ,C-,G-,D+,16+
20 Arg.	35	M	Unique	Chronique	BUS	5 ans	46,XY,Ph ¹
21 Dha.	35	F	id	id	BUS	8 ans	46,XX,Ph ¹
22 Sta.	50	F	Unique	Chronique	BUS	6 ans	46,XX,Ph ¹ (1 figure tétraradiale)
23 Per.	52	M	id	id	BUS	6 ans	46,XY,Ph ¹ (2 cellules hyperdiploïdes)
24 Gil.	32	M	id	id	BUS	10 ans	45,X,Ph ¹
25 Gag.	38	M	$\begin{Bmatrix} 1 \\ 2 \end{Bmatrix}$	id Aiguë	BUS,6MP BUS,PRE,MGAG	Début 3 ans	46,XY,Ph ¹ (1 cellule 47,XY,Ph ¹ ,G+) 52,XY,Ph ¹ ,Ph ¹ ,17-,Mar+,G+,F+D+,D+,C+
26 Roc.	50	F	Unique	Chronique	BUS	3 mois	46,XX,Ph ¹ (4 cellules 45,XX,Ph ¹ ,G-)
27 Ben.	28	F	id	id	R - BUS	2 ans	46,XX,Ph ¹ (6 cellules avec remaniements de structure)
28 Gar.	A	F	id	id	BUS	Début	46,XX,Ph ¹
29 Lev.	A	F	id	id	BUS, PRE	4 mois	46,XX,Ph ¹
30 Ger.	46	M	id	id	DBM	Début	47,XY,Ph ¹ ,C+
31 Ker.	27	M	id	id	BUS, PRE	4 mois	47,XY,Ph ¹ ,C+
32 Davi.	70	M	id	id	BUS,PRE,6MP	2 ans	46,XY,Ph ¹ (Y metacentrique dans quelques cellules)
33 Nun.	34	M	id	id	BUS	Début	47,XY,Ph ¹ ,17-,Mar+,C+
34 Val.	66	M	$\begin{Bmatrix} 1 \\ 2 \end{Bmatrix}$	id id	PRE,6MP BUS	1 an 2 ans	46,XY 46,XY,Ph ¹ (1 cellule 47,XY,Ph ¹ ,D+,E+,C-)
35 Del.	44	M	$\begin{Bmatrix} 1 \\ 2 \end{Bmatrix}$	id id	BUS BUS	3 mois 8 mois	46,XY,Ph ¹ ,17-,Mar+ 46,XY,Ph ¹ ,Mar (? 2p-,q+)
36 Ang.	31	F	Unique	id	Aucun	Début	46,XX,Ph ¹
37 Arn.	54	F	id	id	id	id	46,XX,Ph ¹
38 Ber.	43	F	id	id	BUS	6 ans	46,XX,Ph ¹

TABLEAU XII. - LMC : Observations cliniques et caryotypiques (Suite)

Cas n°	Age	Sexe	Examen	Phase	Traitement	Evolution	Clone anormal caractéristique
39 Cal.	75	F	id	id	Aucun	Début	46,XX,Ph ¹
40 Dar.	70	F	id	id	BUS	7 ans	46,XX,Ph ¹
41 Des.	36	M	id	id	BUS	2 mois	46,XY,Ph ¹
42 Ens.	36	F	id	id	Aucun	Début	46,XX,Ph ¹
43 Deg.	A	F	Unique	Chronique	BUS	2 mois	46,XX,Ph ¹
44 Gous.	57	M	id	id	Aucun	Début	46,XY,Ph ¹
45 Hou.	71	F	$\begin{Bmatrix} 1 \\ 2 \end{Bmatrix}$	$\begin{matrix} \text{id} \\ \text{id} \end{matrix}$	$\begin{matrix} \text{BUS} \\ \text{BUS} \end{matrix}$	$\begin{matrix} 2 \text{ mois} \\ 1 \text{ an} \end{matrix}$	$\begin{matrix} 46,XX,Ph^1 \\ 47,XX,Ph^1,17-,Mar+,C+ \end{matrix}$
46 Lan.	A	F	Unique	id	Aucun	2 mois	46,XX,Ph ¹
47 Lef.	45	M	id	id	BUS	8 ans	46,XY,Ph ¹
48 Lin.	26	M	id	id	BUS	5 mois	46,XY,Ph ¹
49 Mai.	A	F	id	id	BUS	8 ans	46,XX,Ph ¹
50 Man.	40	M	id	id	Aucun	3 mois	46,XY,Ph ¹
51 Pet.	A	M	id	id	id	Début	46,XY,Ph ¹
52 Fyo.	25	M	id	id	id	id	46,XY,Ph ¹
53 Blo.	70	M	id	id	BUS	1 mois	46,XY,Ph ¹
54 Gau.	27	M	id	id	BUS	1 mois	46,XY,Ph ¹
55 Nan.	42	F	id	id	BUS	1 an	46,XX,Ph ¹
56 Rou.	68	F	id	id	Aucun	3 mois	46,XX,Ph ¹
57 Pou.	60	F	id	id	BUS,PRE	4 ans	46,XX,Ph ¹
58 Min.	30	M	id	id	Aucun	Début	46,XY,Ph ¹
59 Wig.	47	M	id	id	id	id	46,XY,Ph ¹
60 Che.	27	M	$\begin{Bmatrix} 1 \\ 2 \end{Bmatrix}$	$\begin{matrix} \text{id} \\ \text{id} \end{matrix}$	$\begin{matrix} \text{BUS} \\ \text{BUS} \end{matrix}$	$\begin{matrix} 5 \text{ mois} \\ 9 \text{ mois} \end{matrix}$	$\begin{matrix} 46,XY,Ph^1 \\ \text{id} \end{matrix}$
61 Mar.	68	F	Unique	id	Aucun	Début	46,XX,Ph ¹
62 Pas.	47	M	id	id	id	id	46,XY,Ph ¹
63 Mia.	71	F	id	id	BUS	id	46,XX,Ph ¹
64 Mat.	35	M	Unique	Chronique	Aucun	Début	46,XY,Ph ¹
65 Lefe.	55	M	id	id	BUS	1 mois	46,XY,Ph ¹
66 Desd.	65	F	id	id	Aucun	Début	46,XX,Ph ¹
67 Jar.	56	F	id	id	id	id	46,XX,Ph ¹ (8 cellules hyperdiploïdes)

TABLEAU XII. — LMC : Observations cliniques et caryotypiques (Suite)

Cas n°	Age	Sexe	Examen	Phase	Traitement	Evolution	Clone anormal caractéristique
68 Mart.	65	F	id	id	BUS	id	46,XX,Ph ¹
69 Aug.	67	F	id	id	BUS	8 ans	46,XX,Ph ¹
70 Qui.	54	M	id	id	Aucun	Début	46,XY,Ph ¹
71 Bou.	29	M	id	id	id	id	46,XY,Ph ¹
72 Gra.	54	M	id	id	id	id	46,XY,Ph ¹
73 Marm.	56	M	id	id	BUS	5 mois	46,XY,Ph ¹
74 Duf.	21	F	id	id	Aucun	Début	46,XX,Ph ¹
75 Zit.	A	M	id	id	id	id	46,XY,Ph ¹
76 Poe.	A	F	id	id	BUS	1 an	46,XX,Ph ¹
77 Pen.	36	F	id	id	BUS,PRE	4 ans	46,XX,Ph ¹
78 Yam.	71	M	id	id	BUS	2 mois	46,XY,Ph ¹
79 Pao.	36	M	id	id	Aucun	Début	46,XY,Ph ¹
80 Benb.	29	M	id	id	id	id	46,XY,Ph ¹
81 Wat.	18	F	id	id	BUS	1 an	46,XX,Ph ¹ ,Bp-,A+,Mar+,Mar+,E-,E-,G-
82 Beg.	57	M	id	id	MGAG,6MP	1 an	46,XY,Ph ¹
83 Yva	55	M	id	id	BUS	1 mois	46,XY,Ph ¹
84 Jus.	44	F	Unique	Aiguë	R,BUS	8 ans	46,XX,Ph ¹
85 Math.	53	F	id	id	BUS	6 ans	46,XX,Ph ¹
86 Fon.	66	F	id	id	BUS	7 ans	46,XX,Ph ¹
87 Gue.	37	M	id	id	BUS,PRE	5 ans	46,XY,Ph ¹ (1 figure triradiale)
88 Quev.	40	M	id	id	6MP,PRE	2 ans	46,XY,Ph ¹
89 Tan.	69	M	$\begin{cases} 1 \\ 2 \\ 3 \end{cases}$	$\begin{cases} \text{id} \\ \text{id} \\ \text{id} \end{cases}$	$\begin{cases} \text{BUS} \\ \text{BUS} \\ \text{BUS} \end{cases}$	$\begin{cases} 9 \text{ ans} \\ + 2 \text{ mois} \\ + 8 \text{ mois} \end{cases}$	$\begin{cases} 47,XY,Ph^1,C+ \\ \text{id} \\ \text{id} \end{cases}$
90 Jol.	37	F	$\begin{cases} 1 \\ 2 \end{cases}$	$\begin{cases} \text{id} \\ \text{id} \end{cases}$	$\begin{cases} \text{R,PRE,6MP} \end{cases}$	$\begin{cases} 2 \text{ ans} \\ + 2 \text{ mois} \end{cases}$	$\begin{cases} 48,XX,Ph^1,Ph^1,Ph^1 \\ \text{et } 49,XX,Ph^1,Ph^1,16+,16+,C+ \end{cases}$
91 Rid.	32	F	$\begin{cases} 1 \\ 2 \\ 3 \end{cases}$	$\begin{cases} \text{id} \\ \text{id} \\ \text{id} \end{cases}$	$\begin{cases} \text{BUS} \end{cases}$	$\begin{cases} 4 \text{ ans} \\ + 2 \text{ mois} \\ + 2 \text{ mois} \end{cases}$	$\begin{cases} 49,XX,Ph^1,G+,18+,19+ \\ \text{et} \\ 52,Ph^1,Ph^1,G+,18+,18+,19+,19+ \end{cases}$
92 Leh.	45	M	Unique	id	BUS,PRE,6MP	7 ans	48,XY,Ph ¹ ,17-,Mar+,C+,D+
93 Led.	73	F	id	id	BUS	3 ans	46,XX,Ph ¹ ,17-,Mar+
94 Gou.	45	M	id	id	R, BUS	3 ans	46,XY,Ph ¹ ,17-,Mar+
95 Cav.	23	M	id	id	R, BUS	5 ans	45,XY,Ph ¹ ,17-,17-,Mar+

TABLEAU XII. — LMC : Observations cliniques et caryotypiques (Suite et Fin)

Cas n°	Age	Sexe	Examen	Phase	Traitement	Evolution	Clone anormal caractéristique
96 Qua.	21	M	$\left\{ \begin{array}{l} 1 \\ 2 \end{array} \right.$	id	BUS,PRE,6MP	3 ans + 6 mois	47,XY,Ph ¹ ,17-,Mar+,C+ id
97 Jul.	39	M	Unique	id	R,BUS,6MP	3 ans	49,XY,Ph ¹ ,Ph ¹ ,C+,C+,C+
98 Groi.	53	M	id	id	R,BUS,PRE,6MP	8 ans	50,XY,Ph ¹ ,Ph ¹ ,17-,Mar+,C+,C+,G+,t(Dq-,2p+)
99 Lab.	56	M	id	id	BUS, MGAG	8 ans	47,XY,Ph ¹ ,17-,Mar+,C+
100 David	60	M	id	id	BUS, MGAG	3 ans	48,XY,Ph ¹ ,Ph ¹ ,17-,Mar+,C+

TABLEAU XIII. — Distribution des nombres chromosomiques : LMC

Cas n°		Examen		Heures de culture	PHA	Nombre de chromosomes					Nombre de cellules	
		M	S			≤44	45	46	47	≥47	4N	Ph ¹ + % Total
1 Cla.	I	+		48	-	2	1	6			4	100 13
		+		id	+	2	1	3				83 6
			+	id	+	1	11	10			3	96 25
	II		+	24	-	1	4	8				92 13
			+	48	-	9	3	11				100 23
			+	id	+	1	3	15		1		90 20
2 Dog.		+		48	+			7				100 7
3 Thi.		+		48	+	8	4	11				100 23
4 Lec.		+		48	-		3	3			1	100 7
		+		id	+	4	5	8			1	72 18
			+	id	-	2	2	6				80 10
			+	id	+	7	3	19		1	3	78 33
5 Mor.		+		48	+	1	4	6		1		100 12
			+	id	+			3				100 3
6 Ver.		+		48	+	2	12	50			1	14 65
7 Bor.		+		48	+	3	6	12	1			50 22
8 Vig.		+		48	+	1	2	9			3	87 15
9 Fil.	I	+		2	-	1	3	6				100 10
		+		48	+		6	9			2	82 17
			+	id	-	1	3	10	3			88 17
	II		+	id	+		3	7	1			90 11
			+	72	+	8	5	3				6 16
10 Que.		+		48	+	2	2	3			3	60 10
11 Rod.	I	+		48	+	4	1	11		1	14	97 31
	II	+		id	+	6	2	19	1		5	91 33

TABLEAU XIII. - Distribution des nombres chromosomiques : LMC (Suite)

Cas n°	Examen		Heures de culture	PHA	Nombre de chromosomes.					4N	Nombre de cellules	
	M	S			≤44	45	46	47	≥47		Ph ^I + %	Total
12	I		48	-	6	9	19				91	34
Lel.	II		id	+	7	5	4				44	16
13												
Rau.		+	24	+	5	8	17				100	30
14			48	-	11	8	36	4		1	100	60
Hau.		+	id	-	7	6	26	4		3	100	46
15	I		48	+	4	4	5		1	3	53	17
		+	id	-	4	8				7	85	19
Dem.			id	+	5	1	2			1	100	9
	II		2	-	1					2	100	3
		+	72	+	11	8	8			3	10	30
16												
Dav.		+	48	+-	2	19	1		1	6	64	29
17	I		48	+	2	2	16				100	20
Dam.		+	id	+	1	2	5				38	8
	II		id	+	10	1	7				72	18
18	I		48	+	1	3	3				71	7
Egu.	II		24	+-	6	4	4	6	9		67	29
19	I		48	+	3	3	3				78	9
		+	id	+	4	3	12			1	55	20
Ren.	II		id	+	7	6	24	2		1	88	40
20												
Arg.		+	48	+		3	9		2	4	89	18
21												
Dha.		+	48	+	9	4	9				45	22
22			72	+	2	2	13	2		1	89	20
Sta.		+	id	+	3	1	6	2		1	0	13
23												
Per.		+	48	-	2	1	6		2	2	100	13
24			48	+	23	20	6			1	68	50
Gil.		+	id	+	2	1	8				0	11
25			24	-		1	4			3	100	8
Gag.		+	48	+	6	4	3	1		1	40	15
26												
Roc.		+	48	-	3	2	3				75	8
27			48	+	5	4	20		2	1	80	32
Ben.		+	id	+	3	6	13	2	1		44	25
28			48	+	1	1	7				99	9
		+	72	+	3		5			1	66	9
Gar.		+	48	+	2	2	3				71	7
		+	72	+	7	1	4			1	54	13
29												
Lev.		+	48	-	7	7	20			4	82	38
30			2	-	4	7	14	9			32	34
Ger.		+	48	+			2	2			100	4
31			2	-	4	2	5	1			75	12
Ker.		+	48	+	4	3	15	5			66	27
32			24	+	4	8	13				95	25
		+	48	+	8	8	25				70	41
Davi.		+	24	+	2	3	10				53	15

TABLEAU XIII. - Distribution des nombres chromosomiques : LMC (Suite)

Cas n°	Examen		Heures de culture	PHA	Nombre de chromosomes					4N	Nombre de cellules	
	M	S			≤44	45	46	47	≥47		Ph ¹ + %	Total
33	I	+	48	+	4	4	11		1		75	20
Nun.	II		id	+	3	7	13	3	2		58	28
34	I	+	72	+	1	3	26				0	30
Val.	II		48	+	9	6	17	1		3	92	36
35	I	+	48	+	2	2	8				100	12
Del.	II		3	-	13	5	26				98	44
36												
Ang.		+	48	-		4	10			4	77	18
37												
Arn.		+	24	+	8	4	9			2	87	23
38												
Ber.		+	48	-	2	2	4				78	8
39												
Cal.		+	48	+	1		7				100	8
40												
Dar.		+	48	+	2	1	5				100	8
41												
Des.		+	24	-	2	3	5				100	10
		+	48	-	5	1	8				100	14
42												
Ens.		+	48	-	1		18			2	100	21
		+	id	+	4	2	8				72	14
43												
Deg.		+	24	+		3	1				100	4
44												
Gous.		+	2	-	1		5				100	6
45												
Hou.		+	2	-	1		5			1	100	7
46												
Lan.		+	48	+	1	1	5				100	7
47												
Lef.		+	48	+	2	3	8				97	13
48												
Lin.		+	48	+			3				100	3
49												
Mai.		+	48	-	11	7	10		1	7	94	36
50												
Man.		+	48	-	1	2	7			3	100	13
51												
Pet.		+	48	+	3	1	2				100	6
52												
Fyo.		+	24	+	6	4	14				79	24
53												
Blo.		+	48	+	10	5	14				93	29
54												
Gau.		+	48	+	6	1	21			4	76	32
55												
Nan.		+	48	+	4		4				100	8
56												
Rou.		+	48	+	1	1	4			3	100	9
57												
Pou.		+	48	+	6	2	1			1	80	10
58												
Min.		+	24	+		2	2				100	4
59												
Wig.		+	48	+	4	1	14				75	19
60												
Che.		+	48	+	1	5	8				100	14
		+	48	-	1	5	10		1		100	17

TABLEAU XIII. - Distribution des nombres chromosomiques : LMC (Suite)

Cas n°	Examen		Heures de culture	PHA	≤44	Nombre de chromosomes					4N	Nombre de cellules	
	M	S				45	46	47	≥47	Ph ⁺ + %		Total	
61 Mar.	{	+	48	-		1	3		1	2	72	7	
			+	48	-		1	2			70	3	
62 Pas.	{	+	2	-			7		1		100	8	
			+	24	+	1	2	4	1		100	8	
63 Mia.		+	48	+	2		4				100	6	
64 Mat.		+	48	+	1	2	5			3	82	11	
65 Lefr.	{	+	2	-	3	2	4				100	9	
			+	24	-	2		5		1	100	8	
			+	48	+	4	2	2			100	8	
66 Desd.	{	+	2	-	1	1	4				100	6	
			+	48	-	1				15	100	16	
			+	48	+	1	2	6		8	100	17	
67 Jar.	{	+	48	-	3	4	8	2	3	6	100	26	
			+	24	+	2	3	7		3	7	100	22
68 Mart.	{	+	2	-	3	9	19		1	3	92	35	
			+	24	-	1	2	7		3	8	100	21
			+	48	-	6	9	18		2	7	98	42
69 Aug.	{	+	48	-	2		12			2	44	16	
			+	id	+	1	1	8			10	10	
70 Qui.		+	48	+	1	1	3			2	100	7	
71 Bou.		+	48	+	9	9	4				91	22	
72 Gra.													
73 Marm.		+	24	-	2	2	11				100	15	
74 Duf.	{		24	+	2	4	6				100	12	
			+	48	+		2	4			0	6	
75 Zit.		+	48	-	11	6	7			4	90	28	
76 Poe.													
77 Pen.		+	48	6	3	2	3				63	8	
78 Yam.		+	48	+	3	2	6	1		9	100	21	
79 Pao.	{	+	24	-	2	3	6				67	12	
			+	24	+	2	2	13			95	17	
80 Benb.		+	24	-	5	6	12			1	92	24	
81 Wat.	{	+	24	-	1	1	13	2	1	1	100	20	
			+	48	+	4	2	10	1	2	90	19	
			+	48	-	1	1	1	3	1	58	7	
82 Beg.		+	24	+	2		6			1	100	9	
83 Yva.		+	24	+	1	1	3				100	5	
84 Jus.													
85 Math.		+	48	+	6	8	19			1	100	34	
		+	48	-	4	10	9			8	97	31	

TABLEAU XIV. — Myélogrammes : LMC

Cas n°	Mégac	Polynucléaires			Métam	Myélocytes			Prom	Myélobl	Erythro	Monobl
		N	E	B		N	E	B				
1 Cla.	68	18	8	14	15	19	2	1	10	11	8	1
					14	35	2		10		7	11
2 Dog.		24	3		6	36	4		1		20	4
3 Thi.	4	22	4	14	11	26	3		9	10	1	2
4 Lec.	364	37	5	2	13	29	7		5	1	8	1
5 Mor.	139	25	2	2	20	30	4		11	4	9	1
6 Ver.		54	3	1	12	12	2		4	3	5	4
7 Bor.		35	2		12	23			3		13	12
8 Vig.	337	35	1	1	13	42	1		2	3	5	3
9 Fil.		33	4	2	20	26	1		8	2	4	
10 Que.	486	26	1	4	14	32	2	1	15	3	6	4
11 Rod.	119 78	43	1	1	12	31	1	1	4	3	3	5
		32			21	30			4	5	8	8
12 Lel.	60 1121	32	5	2	10	40	3		1	4	4	5
		11	1	4	9	43	6	2	1	20	7	
13 Rau.	410	34	5	3	12	28	4		7	8	14	
14 Hau.	23	37	4	1	18	39	2		2	4	6	
15 Dem.	4	34	2	2	12	34	8		4		7	1
		47	1	8	15	22	1	1	2	2	5	4
16 Dav.	462	32	5	2	13	39	3		3	4	10	1
17 Dam.	45	32	2	1	15	42	3		3	2	9	2
18 Egu.	68	27	1	1	16	44	4		3	5	10	1
		28			5	10	1		4	37	2	9
19 Ren.	192	37	3	3	10	33	1	3	4	3	3	6
		11			1	4	1		5	77	2	3
20 Arg.	210	38	2	1	20	26	2		2	4	6	17
22 Sta.	145	17	1		17	58	3		1	2	4	2
23 Per.	36	35	3		15	41			3	2	11	2
24 Gil.	14	37	4	7	13	18		1	5		14	19
25 Gag.		34	3	3	10	34	4	3	2	2	5	4
26 Roc.		36	1	2	9	32	4	2	3	1	9	3
27 Ben.	629	28	2	1	18	36	4		6	6	5	2
29 Lev.	42	32	2	6	14	36	4	1		5	1	2
30 Ger.	2	43	1		13	31	2		5	3	1	4
31 Ket.	2	20	1		21	31	1		2	14	19	12

TABLEAU XIV. - Myélogrammes : LMC (Suite)

Cas n°	Mégac	Polynucléaires			Métam	Myélocytes			Prom	Myélobl	Erythro	Monobl
		N	E	B		N	E	B				
Mia. 64	45	29	2	1	9	36	1	2	6	4	7	12
Mat. 65		34	2	1	14	38	5		4	2	7	4
Lefr. 66	231	31	2	2	17	40	2		1	1	18	5
Desd. 67		39	4		29	13			3	1	14	4
Jar. 68	394	34	1	3	11	24	4	1	7	9	6	8
Mart. 69		49	1		14	30	1	1	2		3	
Aug. 70	126	16		3	9	39		1		4	16	5
Qui. 71	77	36	3	2	15	35	3	1	1	3	7	4
Bou. 72	220	30	2	1	20	39	2		4	1	18	3
Gra. 73	490	28	1	1	16	40	2	1	6	2	11	2
Marm. 74	1	32	2		24	41	1		1		11	2
Duf. 77		35	1		6	30	3	1	3		19	1
Pen 78	10	17	2	6	30	35	1	1	3	4	8	3
Yam. 79	143	36	1		14	34	2		3	2	5	11
Pao. 81	94	38	2		13	36	1		3	1	11	7
Wat. 82	15	30	4	1	19	24	2		8	8	6	6
Beg. 83	3	29	1	1	11	20	2		5	11	21	23
Yva. 84	85	30	2	2	17	42	4	1	4	2	2	
Jus. 85		28			15	27	1		8	20	1	2
Math. 86		25		3	8	24	3	1			7	7
Fon. 87	128	41	1	1	11	35	2		2	2	2	1
Gue. 88	7	22			11	40			9	4	13	15
Quev. 89	2	3				1				96	7	
Tan. [	1	35	1		13	43	1		3	5	11	1
90		26	2		9	52			6		17	7
Jol.	7					71%				19	6	4
91 [		4	2	1	1	1					58	9
		26	2	4	6	24	1	2	1	1	2	9
Rid. [		33	2	1	11	32		2			1	10
92												
Leh. 93		2				2	3	1	2	90	11	1
Led. 94		7	3	13		3	11	14	3	47	9	
Gou. 95		14			20	2	8		2	10	25	42
Cav. 96	135	14	2	5	16	40	5	2	5	8	2	5
Qua [	1	26	3		12	26	8	1	8	8	3	8
		11	2	6	1	5			14	41	4	15

TABLEAU XIV. - Myélogrammes : LMC (Suite et Fin)

Cas n°	Mégac	Polynucléaires			Métam	Myélocytes			Prom	Myélobl	Erythro	Monobl
		N	E	B		N	E	B				
97 Jul.	66 % *	1		1	1	12		1	3	18	4	
98 Groi		5	4	41	2	8	11	9	8		4	3
99 Leb.	8	5	1	8	4	32	26	2	6	15	12	6
100 David	96	15	8	12	10	17	19	2	2	2	33	2

* : cellules réticulaires

TABLEAU XV. — Hémogrammes : LMC

Cas n°	GR x10 ³ /mm ³	GB x10 ³ /mm ³	Plaquettes x10 ³ /mm ³	Poly	Métam	Myélo	Prom	Myélobl	Lympho	Monoc	PAL
1 Cla.	3050 3000	127 91	930 100	32 41	11 12	20 28	4	1	18	1	0
2 Dog.	3300	131		38					4	1	0
3 Thi.	2580	615	520	49	2	18	14	12	4	1	0
4 Lec.	4800	139	376	47	11	31		2	7	2	0
5 Mor.	3620	210		27	34	29		5	2		12
6 Ver.	4800	36	315	75	12	8			4	1	
7 Bor.	4500	41		54	11	16			10	9	0
8 Vig.	4330	28	1180	83	3	7			2		0
9 Fil.	2400 4550	386 3	680 80	44 49	23	31			1 45	3 4	0
10 Que.	5390	17	575	80		14			4	1	2
11 Rod.	3810 4860	49 9	1880 363	66 58	10 3	16 1			7 38	1	4
12 Lel.	3600 4860	108 6		50 83	37 1	1 2	5 1	2	5 8	1 5	0 34
13 Rau.	3680	182	1160	43	11	17		7	13	2	0
14 Hau.	3220	388	297	33	15	36	5	3	2		0
15 Dem.	3520	151	336	52	14	15	4	5	4	2	0
16 Dav.	4220	38	472	55	12	15	3	16	13		12
17 Dam.	3510 4090	107 396	80 91	45 22	22 6	25 24		2	2		4

TABLEAU XV. - Hémogrammes : LMC (Suite)

Cas n°	GR x10 ³ /mm ³	GB x10 ³ /mm ³	Plaquettes x10 ³ /mm ³	Poly	Métam	Myélo	Prom	Myélobl	Lympho	Monoc	PAL
18 Egu.	4760 3260	46 310	116 28	65 40	6 10	14 11	17	1 17	10 1	1 3	9 20
19 Ren.	4410 4500	151 168	492 480	62 14	10 3	21 4	1	65	6 13		0
20 Arg.	5150	22	540	56	7	17	1		11	6	2
21 Dha.	4070	78	490	58	12	15			10	3	10
22 Sta.	4290	14	595	64	6	16			12	1	4
23 Per.	4300	16	2460	73	5	6			13	3	3
24 Gil.	4250	15		68	10	6			4	12	0
25 Gag.	4200	200	170	46	12	36	2	4			
26 Roc	3900	9	200	67	2	4					
27 Ben.	3800	55	315	59	13	18		1	4	4	2
29 Lev.	3700	184	570	46	20	22	4	2	2	1	0
30 Ger.	2740	17	20	79	9	2			8	2	0
31 Ker.	3410	3	42	70				6	14	10	40
32 Davi.	4300	100	110	55		41			4		
33 Nun.	3410	398	100	32	10	48	3	2	2	3	0
34 Val.	3752	684	830	49	8	33			1	6	
35 Del.	5350	29	226	70	3	13	1	1	8	4	0
36 Ang.	4080	17	1030	59	12					1	10
37 Arn.	4270	42	585	50	13	25			9	2	65
38 Ber.	4370	32	188	62	10	8			10	8	
39 Cal.	3310	76	765	63	28			2	5	1	6
41 Des.	5180	34	540	63	10	13			11	3	3
42 Ens.	2890	37	1660	59	12				12		3
43 Deg.	3660	308	301	30	24	17			5	8	6
44 Gous.	3600	46	310	39	10	27		17	1	1	67
45 Hou.		10	570	62	13	4			13	5	
46 Lan.	4760	90	325	50	12	30			8		25
47 Lef.	4760	60	65	58	9	27			6		51
48 Lin.	4700	14	100	69	3	15			8	3	2
49 Mai.	4730	10	690	84		1			13	2	2
50 Man.	3610	494	314	46					3		0

TABLEAU XV. - Hémogrammes : LMC (Suite)

Cas n°	GR x10 ³ /mm ³	GB x10 ³ /mm ³	Plaquettes x10 ³ /mm ³	Poly	Métam	Myélo	Prom	Myélobl	Lympho	Monoc	PAL
51 Pet.	3900	250	252	48	12	38	3				
52 Fyo.	5840	550	584	36	20	20	18	6	2		0
53 Blo.	3640	304	182	39	11	30	15	4			0
54 Gau.	5190	178	297	53	13	29	1	1	3		0
55 Nan.	3250	142	703	45	19	23	8	4	1		0
56 Rou	3610	153	550	65	11	22	2	7	2	1	2
57 Pou.	4810	4	439	84	2	2			2	8	45
58 Min.	3240	121	480	52	7	25		1	3	1	0
59 Wig.	4320	180	247	51	14	28			2	1	
60 Che.	3640 5400	298 19	79 173	20 52	10	18			14	4	0
61 Mar.	2900	310	493	44	15	27			1	1	
62 Pas.	3750	114	289	48	15	25	2	2	4		1
64 Mat.	3600	203	390	40	2		7	4	4		
65 Lefr.	5010	16	398	76		6			16	2	0
67 Jar.	3240	250	1205	50	9	31	4	4	1		2
68 Mart.	3290	63	1500	77	2	9	5		4	3	
69 Aug.	4700	21	772	73		6	9		6		
70 Qui.	4510	108	780	67		17	11		4	1	4
71 Bou.	5300	20	390	48	5	22		1	21	3	0
72 Gra.	5250	114	414	39	13	35	3	4	5	1	
73 Marm.	3090	34	29	65	11	15	2	1	8	1	8
74 Duf.	3950	66	405	68		22	1		8	1	
77 Pen.	4540	33	578	43	11	38	3	2	2	1	22
78 Yam.	4000	61	492	65	9	17	1		4	4	4
79 Pao.	5220	30	157	44	15	17	4	1	17	1	7
80 Ben.	3400	212	370	46	14	26	4	4	3		0
81 Wat.	4280	10	310	82	2				16		0
82 Beg.	2900	4	25	24	6	5	1		8	2	12
83 Yva.	3280	410	525	49	10	38	2				0
84 Jus.	3472	277	190	15	8	67	5	2	3		87
85 Mat.	3860	60	269	33		18		15	6		
86 Fon.	4120	112	460	47	15	34			4		

TABLEAU XV. - Hémogrammes : LMC (Suite et Fin)

Cas n°	GR x10 ³ /mm ³	GB x10 ³ /mm ³	Plaquettes x10 ³ /mm ³	Poly	Métam	Myélo	Prom	Myélobl	Lympho	Monoc	PAL
87 Gue.	3250	15	58	35	5	17	7		25		167
88 Quev.	3420	166	318	8				90	1		37
89 Tan.	3300	39	47	50	25				6		4
90 Jol.	3560 2644	156 10	225 170	38 33	5 0	49 53	1		4 2	4 5	4
91 Rid.	3800 3400 3850	60 2 5	180 230 170	29 17 39	2 4	17 1 5		37 13 6	10 77 47	3 3	
92 Leh.	2660	79	12	4	2		2	83	7	1	10
93 Led.	2120	27	107	35		21		38	6		161
94 Gou.	2230	3	117	38	17	23		2	14	1	
95 Cav.	2890	22	81	64	5	24		2	3	2	0
96 Qua.	1950 2600	18 2	98 120	29 55	7 8	21	8	31 9	3 19		165
97 Jul.	3070	47	104	25	13	37	2	6			81
98 Groi.	2570 2230	29 7	70 39	33 17	16 5	23 30	3 7	11 27	3 7		38
99 Leb.	4140	9	140	70	3	13	1	1	8	4	0
100 David.	3820	132	201	10					6	2	46

b) Leucémie lymphoïde chronique (LLC)

Nous avons étudié un cas ne comportant pas d'anomalie.

Observation clinique

Cas n°	Age	Sexe	Examen	Traitement	Evolution
101 Phi.	64	F	Unique	CAP	3 ans

Myélogramme

Mégac*	Lympho	Monoc	Polynucléaires N E	Métam	Myélo	Erythro ⁺
104	49	1	7 1	4	10	22

Hémogramme

GR x10 ³ /mm ³	GB x10 ³ /mm ³	Plaquettes x10 ³ /mm ³	Lympho	Monoc	Polynucléaires N E	Myélo
2146	17	195	59	7	27 5	2

Distribution des nombres chromosomiques

Examen	Heures de culture	PHA	Nombre de chromosomes				Nombre de cellules total
			≤44	45	46	4N	
Moëlle	72	+	6	2	27	1	36

c) Leucémie monocyttaire chronique (LMOc)

Nous avons étudié un cas comportant comme seule anomalie une cellule 47,XY,C+,Frag+.

Observation clinique

Cas n°	Age	Sexe	Examen	Traitement	Evolution
102 Jos.	82	M	Unique	PRE	3 ans

Hémogramme

GR $\times 10^3/\text{mm}^3$	GB $\times 10^3/\text{mm}^3$	Plaquettes $\times 10^3/\text{mm}^3$	Lympho	Monoc	Polynucléaires N E B		
4304	50	50	3	72	20	4	1

Distribution des nombres chromosomiques

Examen	Heures de culture	PHA	Nombre de chromosomes			Nombre de cellules total
			45	46	47	
Sang	72	+	5	28	1	34

d) Leucémie myéloïde subaiguë (LMS)

L'examen caryotypique d'un cas de LMS congénitale n'a pas révélé d'anomalie.

Observation clinique

Cas n°	Age	Sexe	Examen	Evolution
103 Fra.	16 mois	M	Unique	16 mois

Myélogramme

Polynucléaires N	Métam	Myélo	Erythro ⁺	Monobl
38	36	6	9	11

Hémogramme

GR $\times 10^3/\text{mm}^3$	GB $\times 10^3/\text{mm}^3$	Plaquettes $\times 10^3/\text{mm}^3$	Polynucl	Métam	Myélo	Myélobl	Lympho	Monoc	Cellules anormales
3140	38	27	19	3	8	10	22	5	33

Distribution des nombres chromosomiques

Examen M S	Heures de culture	PHA	Nombre de chromosomes			Nombre de cellules total
			≤ 44	45	46	
+	2	-	2	2	1	5
+	48	+	12	5	36	53
+	id	+	1	6	12	19
	id	+		1	13	14

e) Leucémie myélomonocytaire subaiguë (LMMS)

Deux malades atteints de LMMS ont été étudiés : le malade n° 104 était porteur d'un clone 47,XY,G+, chez le malade n° 105 quatre cellules comportaient de chromosomes surnuméraires divers.

Observations cliniques

Cas n°	Age	Sexe	Examen	Traitement	Evolution
104 Mas.	65	M	Unique	PRE, 6MP	8 mois
105 Rob.	65	M	id	Aucun	Début

Myélogrammes

Cas n°	Mégac*	Lympho	Monoc	Plasmo	Poly	Métam	Myélo	Prom	Blastes	Erythro ⁺
104 Mas.	11	6	14		15	7	30	16	12	16
105 Rob.		3	15	4	30	21	15	10		5

Hémogrammes

Cas n°	GR x10 ³ /mm ³	GB x10 ³ /mm ³	Plaquettes x10 ³ /mm ³	Lympho	Monoc	Polynucléaires N E
104 Mas.	2380	2	195	46	13	38
105 Rob.	2390	3	95	24	49	17 2

Distribution des nombres chromosomiques

Cas n°	Examen	Heure de culture	PHA	Nombre de chromosomes ≤ 44 45 46 47 48 ≥ 56						Nombre de cellules total
104 Mas.	Moëlle	48	-	6	5	9	7	2		29
	id	id	+	8	5	9	4	1		27
105 Rob.	Moëlle	2	-	5	10					15
	id	48	-	1	4	3			3	11
	id	id	+	3	3				1	7

f) Leucémie myéloblastique aiguë (LMA)

Nous avons étudié 16 malades atteints de LMA : 10 n'avaient pas d'anomalie systématique ; 6 étaient caractérisés par un clone anormal.

Observations cliniques

Cas n°	Age	Sexe	Examen	Traitement	Evolution	Clone anormal majoritaire
106 Ble.	37	F	Unique	PRE	7 mois	
107 Bos.	48	M	id	PRE, 6-MP	10 mois	
108 Bou.	58	M	id	PRE, 6-MP	2 mois	

Observations cliniques (Suite)

Cas n°	Age	Sexe	Examen	Traitement	Evolution	Clone anormal majoritaire
109 Bre.	67	M	id	PRE	1 mois	
110 Mil.	63	M	id	PRE	3 mois	
111 Qui.	11	M	id	PRE	Début	
112 Ver.	70	M	id	PRE, 6-MP	2 mois	
113 Fab.	80	F	id	PRE	Début	
114 Tis.	18	M	1	PRE	Début 3 mois	
115 Lef.	73	F	Unique	PRE	Début	
116 Dun.	62	M	id	PRE, 6-MP	1 mois	46,XY,3p-q+,3p-
117 Ret.	[30	F	1 2	PRE	Début 23 jours	48,XX,? r,? r
118 Let.	[63	M	1 2 3 4	PRE, 6-MP	2 mois 3 mois 5 mois 8 mois	47,XY,C+ id id id
119 Perl.	[60	F	1 2	6-MP	3 mois 5 mois	46,XX,Fp- 47,XX,Fp-,C+
120 Geo.	[67	M	1 2	P ³² , PRE	Début 3 mois	46,XY 47,XY,Fp-,C+
121 Aur.	40	F	Unique	6-MP	2 mois	46,XX,C-,G-,D+,E+

Myélogrammes : LMA

Cas n°	Mégac*	Polynucléaires			Métam	Myélocytes			Prom	Myélobl	Erythro ⁺	Monobl
		N	E	B		N	E	B				
106 Ble.	6	13			8	31	2		4	48	18	9
107 Bos.	29	18	1		12	18	3		5		37	21
108 Bou.	1	26	3		12	26	8	1	8	3	3	6
109 Bre.	40	12			6	25	1	1	1	16	24	4
110 Mil.	1	1								93	5	6
111 Qui.						73				23	10	4
112 Ver.	10	27			18	21			10	15	15	6
113 Fab.	85	15		3	4	10	1	2	6	7	32	25
114 Tis.	[29	1 25				1 12				89 11	3 41	9 25
115 Lef.						39				34	16	10
116 Dun.		1			1					96	6	2
117 Ret.	[5					7 19				81 13		7 59
118 Let.		20			1	24			12	3	2	6
119 Perl.	[23 20	13 12	2 1	1	21 15	24 29	4 4	1	8 8		26 4	11 12
120 Geo.	[32 34	20 10	3 2	3	13 21	8 5	1 2	1	7 7	26 62	232 81	22 9
121 Aur.		3			1	4				84	3	7

Hémogrammes : LMA

Cas n°	GR x10 ³ /mm ³	GB x10 ³ /mm ³	Plaquettes x10 ³ /mm ³	Poly	Métam	Myélo	Prom	Myélobl	Lympho	Monoc
106 Ble.	3520	4	465	56	4	3			28	
107 Bos.	4630	7	126	71	11				38	
108 Bou.	2280	8	165	24				10	60	6
109 Bre.	4512	13	45	48	10	16	2	2	15	9
110 Mil.	3280	56	56	2			3	82	13	
111 Qui.	2070	44	245	9				80	11	
112 Ver.	2860	14	127	80	1	1			16	2
113 Fab.	2384	94	115	81		2			8	9
114 Tis.	2890	2	51	8				4	90	2
116 Dun.	2670	28	57	7			1	80	11	
117 Ret.	[4376 4256]	40 8	160 185	2 10		10 7	10	30 2	8 23	40 57
118 Let.	[2280 2265 2555]	18 19 4		73 66 70		3		11 14	13 16 27	3 1 3
119 Per.	3650	11	195	32	10	18	5	3	28	2
120 Geo.	3440	25	125	52	1	1		3	31	7
121 Aur	4000	8	50	6				64	30	

Distribution des nombres chromosomiques : LMA

Cas n°	Examen		Heures de culture	PHA	Nombre de chromosomes							Nombre de cellules
	M	S			≤44	45	46	47	≥48	4 N	Total	
106 Ble.		+	72		3	6	11				20	
107 Bos.	+		2	±	6	12	49		1		68	
108 Bou.	[+ +]		2	-	11	2	1				14	
		48	+	9	7	3				19		
109 Bre.		+	48	+	2	8	10				20	
110 Mil.	+		48	+	7	7	11		1		26	
111 Qui.		+	48	+	3	5	18				26	
112 Ver.	+		48	+	1	4	6				11	
113 Fab.	+		72	+	2	8	14				24	
114 Tis.	I II	[+ + +]	2	-	3	1	10	1			15	
		72	+		4	1				5		
		48	+	3	6	9				18		
115 Lef.	+	72	+	2	1	13				16		
116 Dun.	[+ +]	2	-	12	11	23		1	3	50		
		48	-	1	9	8		1		19		
117 Ret.	I	[+ + +]	24	+	3	1	3	2	5		14	
		48	+	21	11	10	2	6	1	51		
		72	+	6	4	2				12		
	II	[+ +]	2	-	7	9	39		3	58		
		48	+	7	2	4	1			14		

Distribution des nombres chromosomiques : LMA (Suite)

Cas n°	Examen		Heures de culture	PHA	Nombre de chromosomes						Nombre de cellules Total
	M	S			≤44	45	46	47	≥48	4 N	
118 Let.	I	+	48	-	5	3	9	2			19
			24	-	5	13	33	20	5	2	78
			id	+		1	9	2	2		14
	II	+	48	-		1	14	8			23
	III	+	2	-	4	4	7	1		1	17
			48	+	3	4	12	7			26
	IV	+	2	-	1	4	14				19
			48	+	2	4	5	1			12
			72	+	2	4	11	12			29
119 Per.	I	+	2	-	9	2	12	1			25
			48	+	6	6	11		1		24
			id	+	6	4	34				44
	II	+	id	+		2	13	3			18
			id	-	3	2	7	28	21	8	69
120 Geo.	I	+	48	+	2	7	13				22
			2	-	2	5	7	8	2		24
			48	-	4	10	4	14			32
	+	+	id	+	8	8	9	3		7	35
			72	+		1	4				5
121 Aur.	+		24-48	+	5	4	8	1			18

g) Leucémie promyélocytaire aiguë (LPA)

Nous avons étudié 3 malades atteints de LPA, dont l'évolution rapide a conduit au décès peu après le diagnostic. Le premier (cas n° 122) comportait des chromosomes anormaux divers dans 5 cellules ; le deuxième (cas n° 123) présentait un clone 47,XY,C+ et le troisième ne montrait pas d'anomalie.

Observations cliniques

Cas n°	Age	Sexe	Examen	Traitement
122 Sip.	39	M	Unique	Aucun
123 Rou.	62	M	id	PRE, DBM
124 Sar.	65	F	id	PRE

Myélogramme

Cas n°	Poly N	Métam	Myélo	Prom	Mono
122 Sip.				96	2

Hémogrammes

Cas n°	GR x10 ³ /mm ³	GB x10 ³ /mm ³	Plaquettes x10 ³ /mm ³	Lympho	Monoc	Poly N	Métam	Myélo	Prom	Erythro ⁺
122 Sip.	2970	10	61			4			96	
123 Rou.	3660	120	44	2	4	52	24	16	1	1

Distribution des nombres chromosomiques

Cas n°	Examen		Heures de culture	PHA	Nombre de chromosomes				Nombre de cellules Total
	M	S			≤44	45	46	47	
122 Sip.		+	48	+	2	3	25	1	31
123 Rou.		+	72	+	5	7	17	8	37
124 Sar.	+		48	+	1	12	20		33

h) Leucémie lymphoblastique aiguë (LLA)

L'étude de 8 cas de LLA n'a pas révélé d'anomalie.

Observations cliniques

Cas n°	Age	Sexe	Examen	Traitement	Evolution
125 Lec.	19 mois	F	Unique	Aucun	Début
126 Rob.	2 ans	M	id	id	id
127 Par.	7 ans	M	id	PRE	3 mois
128 Pet.	10 ans	M	id	PRE	Début
129 Bar.	22 ans	F	id	PRE, 6-MP	1 an
130 Gue.	10 ans	M	id	PRE, 6-MP	2 ans
131 Cam.	9 ans	M	id	PRE, 6-MP	3 ans
132 Mag.	57 ans	F	id	PRE	3 ans

Myélogrammes

Cas n°	Séries				Histiocytes
	Granulo	Monobl	Blastique	Erythro	
125 Lec.	1		98	1	
127 Par.	66	13	5	16	
128 Pet.	11	10	42	18	17
130 Gue.	4		92	5	
131 Cam.	21	11	65	3	
132 Mag.	10	12	35		38

Hémogrammes : LLA

Cas n°	GR $\times 10^3/\text{mm}^3$	GB $\times 10^3/\text{mm}^3$	Plaquettes $\times 10^3/\text{mm}^3$	Poly N	Lympho	Monoc	Lymphobl
125 Lec.	1950	65	35	1	5		92
126 Rob.	3960	5	520	71	18	11	
127 Par.	4300	50	45	1	19		80
129 Bar.	4104	9	50	5	1	2	92
130 Gue.	3220	4	180	76	20	4	
131 Cam.	4550	14	300	80	14	3	
132 Mag.	4216	17	75	12	11	72	4

Distribution des nombres chromosomiques : LLA

Cas n°	Examen M S		Heures de culture	PHA	Nombre de chromosomes				Nombre de cellules Total
					≤44	45	46	4N	
125 Lec.		+	48	+	5	8	13		26
126 Rob.		+	24	+	5	2	28		35
127 Par.		+	72	+	1	7	15		23
128 Pet.		+	72	+		1	13		14
129 Bar.		+	72	+		9	24		33
130 Gue.	+		24-48	+	29	28	43	5	105
131 Cam.	+		48	+	5	6	12	1	24
132 Mag.	+		48	+	5	3	19		27

i) Leucémie monoblastique aiguë (LMBA)

Nous avons étudié un cas. L'analyse caryotypique a révélé deux cellules anormales :

46,XY,C-,E+ ; 45,XY,C-,G-,Dic+.

Observation clinique

Cas n°	Age	Sexe	Examen	Traitement	Evolution
133 Her.	29	M	Unique	PRE, 6-MP	8 mois

Myélogramme

Lympho	Monoc	Plasmo	Myélocytes N E B	Prom	Blastes
8			2 2	4	82

Hémogramme

GR $\times 10^3/\text{mm}^3$	GB $\times 10^3/\text{mm}^3$	Plaquettes $\times 10^3/\text{mm}^3$	Lympho	Monoc	Prom	Blastes
2192	94	55	3	2	2	93

Distribution des nombres chromosomiques

Examen	Heures de culture	PHA	Nombre de chromosomes		Nombre de cellules
			45	46	Total
Moëlle	72	+	8	23	31

j) Erythroleucémie (EL)

Nous avons étudié un malade sans anomalie caryotypique.

Observation clinique

Cas n°	Age	Sexe	Examen	Traitement	Evolution
134 Aro.	65	M	Unique	Aucun	1 mois

Myélogramme

Mégac*	Poly	Métam	Myélocytes N E	Prom	Myélobl	Erythro‡	Monob	Cel ⁺⁺ ret
2	25	3	7 4	13	20	80	18	10

Hémogramme

GR $\times 10^3/\text{mm}^3$	GB $\times 10^3/\text{mm}^3$	Plaquettes $\times 10^3/\text{mm}^3$	Poly N	Métam	Myélo	Lympho	Normobl
3260	3	142	25	1	1	68	5

Distribution des nombres chromosomiques

Examen	Heures de culture	PHA	Nombre de chromosomes			Nombre de cellules
			≤ 44	45	46	Total
Moëlle	48	+	3	3	10	16

k) Polycythémie vraie (PV)

Nous avons étudié un malade sans anomalie caryotypique.

Observation clinique

Cas n°	Age	Sexe	Examen	Traitement	Evolution
135 Bar.	59	M	Unique	Aucun	Début

Myélogramme

Mégac*	Polynucléaires N E B			Métam	Myélo	Prom	Erythro ⁺	Monob	Cel ret
5	42	1	1	14	35	1	8	12	1

Hémogramme

GR $\times 10^3/\text{mm}^3$	GB $\times 10^3/\text{mm}^3$	Plaquettes $\times 10^3/\text{mm}^3$	Polynucléaires N E B			Métam	Myélo	Lympho	Monoc	PAL
5260	15	900	71	1	2	3	9	9	5	66

Distribution des nombres chromosomiques

Examen M S		Heures de culture	PHA	Nombre de chromosomes ≤44 45 46			Nombre de cellules Total
+	+	72 id	+	3	4	13	20
				6	3	5	14

l) Splénomégalie myéloïde (SM)

Six cas ont été examinés : le cas n° 136 comportait une cellule 46,XX,Gq- comme seule anomalie ; les cas n° 137, 138, 140, présentaient des chromosomes surnuméraires divers dans quelques cellules, le cas n° 139 ne montrait pas d'anomalie, le cas n° 141 était caractérisé par un clone 46,XY,D-,3+.

Observations cliniques

Cas n°	Age	Sexe	Examen	Traitement	Evolution
136 Jou.	[84	F	1 2	R	5 ans 7 ans
137 Glo.	60	F	Unique	6-MP	6 ans
138 Van.	45	FF	id	Aucun	Début
139 Lev.	A	M	id	Aucun	6 ans
140 Rot.	75	F	id	Colchicine	6 ans
141 Vil.	64	M	id	Aucun	Début

Myélogrammes

Cas n°	Mégac*	Polynucléaires N E B			Métam	Myélo	Prom	Myélobl	Erythro ⁺	Monobl
136 Jou.	[5	16			8	5			30	24
		44			10	11	4		26	22
137 Glo.		48	2	11	4	2		3	40	30
138 Van.		36		1	13	41	1	1	23	9
139 Lev.		14	1		20	42	3	8	9	14
140 Ret.		61			16	20	1		3	
141 Vil.	6	41		1	7	21	4	13	5	15

Hémogrammes : SM

Cas n°	GR x10 ³ /mm ³	GB x10 ³ /mm ³	Plaquettes x10 ³ /mm ³	Polynucléaires N E B			Métam	Myélo	Prom	Lympho	Monoc	PAL
136 Jou.	2192 3250	4 4	50 130	49 40		1	5 4	18 7		22 38	5 2	145
137 Glo.	3300	2	773	17	5	3				35		
138 Van.	5680	18	500	84	2		1	1		7	4	268
139 Lev.	4150	11	300	30	2	6	15	25	3	14	14	
140 Rot.	5570	56	380	74			8	18				9
141 Vil.	3900	39		30		2	14	10	8	8	8	74

Distribution des nombres chromosomiques : SM

Cas n°		Examen M S		Heures de culture	PHA	Nombre de chromosomes ≤44 45 46 ≥47 4N					Nombre de cellules Total
136 I	Jou. II	{	+	72	+	8	6	26	1		41
			+	2	-	5	2	22	6		35
137 Glo.			+	48-72	+		2	12	3	3	20
138 Van.			+	48	+	3	5	9	3	1	21
139 Lev.			+	48	+	2	2	2			6
140 Rot.			+	48	+	6	4	15		3	28
141 Vil.			+	48	+	8	4	14	1		27

m) Myélosclérose (MS)

Nous avons étudié un malade ayant eut une splénomégalie myéloïde pendant six ans avant l'apparition d'une myélosclérose. L'examen caryotypique a mis en évidence un clone 46,XY,Dq-,C-,16+.

Observation clinique

Cas n°	Age	Sexe	Examen	Traitement
142 Mel.	A	M	Unique	Aucun

Myélogramme

Polynucléaires N E B			Métam	Myélo	Prom	Myélobl	Erythro ⁺	Monobl
42	5	2	22	13	2	1	5	8

Splénogramme

Poly N	Métam	Myélo	Monobl	Blastes	Erythro ⁺
29	14	19	14	1	20

Distribution des nombres chromosomiques

Examen M S		Heures de culture	PHA	Nombre de chromosomes ≤44 45 46 47 4N					Nombre de cellules Total
+	+	48	+	13	6	12		2	33
		2	-	3	5	20	1	6	35

n) Hyperleucocytose isolée (HL)

Trois cas d'hyperleucocytose isolée sans signe clinique associé, non traités, ont été étudiés. Aucune anomalie n'a été décelée.

Myélogrammes

Cas n°	Mégac*	Lympho	Mono	Plasmo	Polynucl N E	Métam	Myélocytes N E	Prom	Série blast.	Série Erythro
143 Cou.	125	11	3	2	32 3	10	34 3	2	2	35
144 Bor.	43	13	4	2	34 1	15	23 1	5		36
145 Gri.	28	16	1	2	32 4	16	22 4	2	4	18

Hémogrammes

Cas n°	GR $\times 10^3/\text{mm}^3$	GB $\times 10^3/\text{mm}^3$	Plaquettes $\times 10^3/\text{mm}^3$	Polynucléaires N E B	Lymphocytes	Monocytes	PAL
143 Cou.	5240	14	335	67 3	23	5	
144 Bor.	4710	10	214	49 3	41	7	7
145 Gri.	4070	20	208	60 16 1	21	2	60

Distribution des nombres chromosomiques

Cas n°	Age	Sexe	Examen	Heures de culture	PHA	Nombre de chromosomes				Nombre de cellules
						≤44	45	46	4N	Total
143 Cou.	41	M	Moëlle	48	+	7	1	20	2	30
144 Bor.	30	M	id	2	-	4	4	11		19
145 Gri.	48	F	id	48	+	4	3	6		13

o) Thrombocythémie (TH)

Nous avons étudié 3 malades atteints de thrombocythémie isolée ne comportant pas d'anomalie chromosomique.

Observations cliniques

Cas n°	Age	Sexe	Examen	Traitement	Evolution
146 Bra.	49	M	Unique	Aucun	7 ans
147 Gui.	65	M	id	id	Début
148 Jub.	59	M	id	BUS, PRE	2 ans

Myélogrammes

Cas n°	Mégac*	Polynucléaires N E	Métam	Myélocytes N E	Prom	Blastes	Erythro ⁺	Monobl
146 Bra.	17	49 3	8	15 1	4	1	2	21
147 Gui.	7	47 3	19	16 2	4		19	5
148 Jub.	80	45 3	9	24 2	1	1	100	9

Hémogrammes

Cas n°	GR $\times 10^3/\text{mm}^3$	GB $\times 10^3/\text{mm}^3$	Plaquettes $\times 10^3/\text{mm}^3$	Polynucl N E	Myélo	Blastes	Lympho	Monoc	PAL
146 Bra.	4060	11	224	80 2			9	9	181
148 Jub.	3300	9	540	60 4	2	2	26	6	18

Distribution des nombres chromosomiques

Cas n°	Examen M S	Heures de culture	PHA	Nombre de chromosomes			Nombre de cellules Total
				≤44	45	46	
146 Bra.	+	48	+	2	1	7	10
147 Gui.	+	id	+	1	6	5	12
148 Jub.	+	id	+	2		6	8

p) Eosinophilie idiopathique chronique (EIC)

L'étude d'un malade atteint de cette affection n'a pas révélé d'anomalie chromosomique.

Observation clinique

Cas n°	Age	Sexe	Examen	Evolution
149 Jea.	62	M	Unique	10 ans

Myélogramme

Polynucléaires N E		Métam	Myélocytes N E		Prom	Blastes	Erythro ⁺	Monobl
15	50	1	7	4	4	2	4	15

Hémogramme

GR x10 ³ /mm ³	GB x10 ³ /mm ³	Plaquettes x10 ³ /mm ³	Polynucléaires N E B			Lympho	Monoc	PAL
3720	33	165	11	66	2	19	2	5

Distribution du nombre de chromosomes

Examen M S	Heures de culture	PHA	Nombre de chromosomes				Nombre de cellules Total
			≤44	45	46	4N	
+	2	-		1	1	1	3
+	72	+	4	3	9		16
	48	+	2	2	8		12

q) Myélome multiple (MM)

Nous avons étudié un malade atteint de MM caractérisé par : une hypogammaglobulinémie, une augmentation importante des IgA, une IgG anormale. L'analyse caryotypique a montré 6 cellules anormales : deux comportent un D surnuméraire ; deux montraient l'endoréduplication d'un D surnuméraire ; les deux dernières étaient 47,XX,C+ et 45,XX,Gp-,G-,C-,B+.

Observation clinique

Cas n°	Age	Sexe	Examen	Traitement	Evolution
150 Men.	61	F	Unique	MA *	22 mois

MA* : moutardes azotées

Myélogramme

Mégac*	Poly N	Métam	Myélo	Prom	Myélobl	Lympho	Monoc	Plasmoc	Plasmobl
67	37	14	21	3	1	8	3	15	4

Hémogramme

GR $\times 10^3/\text{mm}^3$	GB $\times 10^3/\text{mm}^3$	Plaquettes $\times 10^3/\text{mm}^3$	Polynucléaires N E B			Lympho	Monoc
3270	6	320	71	3	1	16	9

Distribution des nombres chromosomiques

Examen	Heures de culture	PHA	Nombre de chromosomes ≤ 44 45 46 47 48					Nombre de cellules Total
Moëlle	24	+	8	5	17	1	1	32

r) Macroglobulinémie de Waldenström (M de W)

Nous avons examiné 9 malades : 4 ne comportaient pas d'anomalie ; 5 présentaient des anomalies diverses dans quelques cellules.

Observations cliniques

Cas n°	Age	Sexe	Examen	Traitement	Evolution
151 Esp.	[71	M	1 2	PRE, CAP	1 an 2 ans
152 Lev.	61	M	Unique	Aucun	Début
153 Gau.	43	M	id	id	id
154 Pro.	[33	M	1 2	CAP	4 mois 1 an
155 Mie.	78	M	Unique	PRE, CAP	1 an
156 Duc.	47	M	id	PRE	3 ans
157 Lau.	A	M	id	Aucun	Début
158 Til.	65	M	id	PRE, CAP	4 ans
159 Reg.	53	M	id	Aucun	Début

Myélogrammes : M de W

Cas n°	Poly N	Métam	Myélo	Prom	Lympho	Monoc	Plasmo	Blastes	Erythro ⁺
151 Esp.	11	17	32	3	13	3	5	1	17
152 Lev.	6	3	3		70	4	1	13	2
153 Gau.	30	1	4	1	53	3		1	11
154 Pro.	5	3	4		80		1	5	12
155 Mie.					94				
156 Duc.	2	1	2		71	1	14	5	1
157 Lau.	8	8	9	4	50	2		1	18
158 Til.	20	14	11	5	52	2			11

Hémogrammes : M de W

Cas n°	x GR $\times 10^3/\text{mm}^3$	GB $\times 10^3/\text{mm}^3$	Plaquettes $\times 10^3/\text{mm}^3$	Poly N	Myélo	Lympho	Monoc	Plasmo	Blastes	Cel. indif.
151 Esp.	[3290 3060	6 3	134 167	55 42		38 46	7 10			1
152 Lev.	2550	9	15	16	2	49	19	10	2	8
153 Gau.	2690	8	70	36	3	25	6	18	4	
154 Pro.	3530	17	160	21		74	3			
155 Mie.	2900	6	142			40				
156 Duc.	940	1	55	40		56	4			
157 Lau.	3680	5	120	24		62	14			
158 Til.	2620	5	370	40		35	20	5		
159 Reg.	3320	7		75		22	3			

Distribution des nombres chromosomiques : M de W

Cas n°	Examen		Heures de culture	PHA	Nombre de chromosomes					Nombre de cellules Total
	M	S			≤44	45	46	≥47	4N	
151 I	+		48	+			4			4
Esp.			2	-	10	5	5			19
II			72	+	9	4	10			24
152 Lev.		+	48	+	7	3	10			17
153 Gau.		+	48	+	4	5	2			11
154 I	+		48	+	6	1	7	1		15
Pro. II			2	-	21	10	36		4	71
155 Mie.		+	48	+	4	5	22	1		32
156 Duc.		+	48	+		4	29			33
157 Lau.	+		48	+	1	8	30	2	2	43
158 Til.	+		48	+	2	8	20			30
159 Reg.		+	48	+	2	2	8	1		13

s) Anémie sidérolastique idiopathique acquise (ASIA)

L'analyse caryotypique de 12 cas d'ASIA a montré : dans deux cas un caryotype normal, dans quatre cas des anomalies diverses dans quelques cellules et dans six cas un chromosome F anormal.

Observations cliniques

Cas n°	Age	Sexe	Examen	Traitement	Evolution	Clone anormal
160 Che.	A	M	1	B ₁₂ , Fer	9 ans	
161 Par.	58	M	1	Aucun	Début	
162 Del.	67	M	1	B ₁₂	2 ans	
163 Cou.	54	F	1	id	id	46,XX,Fp-
164 Lef.	68	M	1	id	id	46,XY,Fp-
165 Lac.	63	M	1	id, Fer	id	46,XY,? inv(Fp-q+)
166 Per.	77	M	1	id	id	46,XY,? inv(Fp-q+)
167 Tre.	76	F	1	id	Début	46,XX,? inv(Fp-q+)
168 Cos.	76	M	1	id	6 mois	
169 Lol.	70	M	1	Ac. folique,	9 mois	
				B ₁₂		
170 Rey.	42	F	1	Aucun	Début	
171 Vin.	70	M	1	B ₁₂	10 ans	
			2	id	12 ans	46,XY,Fp-

Myélogrammes : ASIA

Cas n°	Mégac*	Polynucl			Métam	Myélocytes			Prom	Monob	Blastes	Normobl			Pro E
		N	E	B		N	E	B				B	P	A	
160 Che.		34	1	1	14	24	1		2	11	2	39	32	9	4
161 Par.	21	38	1		11	31	2		2	15	2	15	26	5	2
165 Lac.	74	34	3		16	20	4		2	19	3	39	43	12	8
167 Tre.	618	35	1		13	33	1			15		37	23	11	9
168 Cos.	40	23	1		12		2	1	5	19	2	28	31	18	3
169 Lol.	23	23	2		12	23	2		7	7	4	9	13	16	5
170 Rey.	++	29			25	26			2	17	1	76 %			
171 I	18	10			26	10				4		1	11	31	3
Vin. II		37	1		18	36	1	1	2	2		18	39	25	

Données médullaires : Métabolisme du fer : ASIA

Cas n°	Rapport E/GB	Mégaloblastes	Index sidéroblastique	Sidéroblastes en couronne	PAS	Fer sérique Mgr./100	Saturation sidérophiline (%)
162 Del.	53	+	395	68		280	100
163 Cou.	244	+	272	39	1	245	77
164 Lef.	59	++	226	36	2	250	90
165 Lac.	37-40	++	207	33	12	165	48
166 Per.	77	±	259	34		90	30
167 Tre.	79	0	245	26	7		
168 Cos.	79	0	112	51	7	245	85
171 Vin.	54-175	++	227	26		240	90
Normal	30	0	15-65	0	0	100±40	30±10

Hémogrammes : ASIA

Cas n°	GR x10 ³ /mm ³	GB x10 ³ /mm ³	Plaquettes x10 ³ /mm ³	Polynucl N E	Lympho	Monoc	Myelocytes	Erythro ⁺
160 Che.	2420	4	322	64	29	3		
161 Par.	3170	7		51	2	28	14	5
165 Lac.	2480	7	325	48	3	33	6	6
167 Tre.	3080	5	205	73	1	16	9	
168 Cos.	2660	2	108	16	4	72	8	
169 Lol.	2830	4	147	38	2	58	2	
170 Rey.	2560	3	139	49	6	40	4	
171 Vin.	I 2290	3	94	60	29	10		
	II 2370	5	80	44	4	28	18	

Distribution des nombres chromosomiques : ASIA

Cas n°	Examen M S	Heures de culture	PHA	Nombre de chromosomes ≤44 45 46 ≥48 4N					Nombre de cellules Total
160 Che.	+	2	-	5	5	14		1	25
161 Par.	+	48	+-	5	7	12	1	1	27
162 Del.	[+	2	-		3	12			15
	[+	48	+	4	4	19		1	28
163 Cou.	[+	2	-	3	1	7			11
	[+	48	+	4	3	13	1		21
164 Lef.	[+	2	-		2	7			9
	[+	48	+	4	10	19		2	35
165 Lac.	[+	2	-	1	4	14			19
	[+	48	+	1		4		1	6
166 Per.	[+	2	-	2	2	5			9
	[+	24-48	+	3	5	21		2	33
167 Fre.	+	2	-	5	3	4			12
168 Cos.	+	2	-	2	2	21		1	26
169 Lol.	+	48	+	4	6	5			15
170 Rey.	+	48	+	6	5	9	1		21
171 Vin.	[+	2	-	4	8	48	1	2	63
	[+	24	-	1		7	1	1	11
	[+	id	+	3	4	17			24
I	[+	48	-	3	4	8		2	17
	[+	id	+	4	5	7		2	18
	[+	id	+	3	7	27	2		39
II	[+	2	-	2	3	3			8

DISCUSSION

1° ANALYSE DES RÉSULTATS.

a) Leucémie myéloïde chronique.

Nous avons étudié 100 malades atteints de LMC. Nos observations sont dans leur ensemble en bon accord avec celles de la littérature.

Taux de masculinité.

Le taux de masculinité (sex ratio) dans notre groupe de malades est comparable à celui signalé par d'autres auteurs (265). Il est en moyenne de 2 hommes pour une femme.

Fréquence du Ph¹.

Le Ph¹ a été observé dans 100 % des cas de notre étude. Les malades en phase chronique présentaient une leucocytose moyenne de 143×10^3 GB par mm³, une plaquettose moyenne de 478×10^3 plaquettes par mm³. Les malades en phase aiguë avaient une leucocytose moyenne de 58×10^3 GB par mm³ et une plaquettose moyenne de 157×10^3 plaquettes par mm³. Leur évolution clinique moyenne était de 5 ans.

La fréquence de cas de LMC avec un Ph¹ est en contradiction avec celle signalée par d'autres auteurs (48, 119, 218). Par exemple, Tjio et coll. ont observé le Ph¹ dans 82 % de leurs cas (265). Cette différence pourrait être expliquée par des critères différents de diagnostic : les cas ne comportant pas le Ph¹ seraient des cas de leucémie myéloïde subaiguë, leucémie au cours de laquelle on ne découvre généralement pas le Ph¹.

Examen caryotypique et phase clinique de la maladie.

Dans 83 cas, nous avons fait le premier examen chromosomique au cours de la phase chronique, et dans 17 cas au cours de la phase aiguë. Dans 42 cas l'étude a été entreprise avant traitement, dans 10 cas avant et après celui-ci, et dans 48 cas après traitement.

Remarques concernant le mode d'apparition du Ph¹.

I) Traitement.

Le Ph¹ a été mis en évidence dans les cas non traités et traités. Quand l'examen a pu être effectué avant et après l'institution de la thérapeutique on a constaté : soit la diminution du nombre de cellules porteuses du Ph¹, avec apparition de cassures chromosomiques dans les cellules sans Ph¹ ; soit la persistance d'un nombre comparable de cellules avec le Ph¹, sans changement

caryotypique ; soit l'apparition d'une nouvelle anomalie surajoutée au Ph¹.

II) Phase de la maladie.

Le Ph¹ semble persister tout au long de l'évolution. La fréquence de cellules médullaires porteuses d'un Ph¹ ne diffère pas, en moyenne, entre les cas en phase chronique et ceux en phase aiguë. Dans le sang, cette fréquence moyenne est plus élevée dans le groupe en phase aiguë. Tough et coll. ont suggéré que la disparition du Ph¹ du sang circulant peut être expliquée par l'existence d'une leucocytose inférieure à 20×10^3 GB par mm³ (267). Nos cas en phase chronique (n° 22 et n° 24) seraient en accord avec cette hypothèse. Pourtant, au cours de la phase aiguë, nous avons retrouvé le Ph¹ dans le sang même avec des taux de leucocytes inférieurs à 10×10^3 GB par mm³ (cas n° 90, n° 91, n° 94).

Le nombre modal de chromosomes, dans la moelle et dans le sang, a été de 46 pour l'ensemble de nos cas en phase chronique ; seuls deux malades avaient un mode hypodiploïde (cas n° 16 et n° 24). Dans le groupe des leucémies en phase aiguë, une population diploïde coexistait avec une population hyperdiploïde dans la plupart des cas.

III) Les types cellulaires caractérisant le prélèvement.

Le Ph¹ a été observé dans un pourcentage élevé de cellules, aussi bien dans des suspensions cellulaires typiques de la LMC, que dans des suspensions comportant un nombre élevé d'éléments basophiles (cas n° 98), d'érythroblastes (cas n° 91), de mégacaryocytes (cas n° 12), de cellules malignes d'aspect réticulaire (cas n° 97).

IV) La nature de l'examen.

Nos observations s'accordent avec celles d'autres auteurs qui signalent la présence constante du Ph¹ dans la moelle. Dans certains cas, le Ph¹, bien que présent dans ce tissu, n'a pas été décelé dans le sang circulant (voir plus haut).

Dans un petit nombre de cas, nous avons obtenu des mitoses lors de l'examen direct de la moelle, et, dans la plupart, l'analyse caryotypique a donné les mêmes résultats qu'après culture à court terme. Cela est compatible avec les observations de Pedersen (212, 213), mais en contradiction avec d'autres auteurs qui accordent plus de valeur à l'examen direct (240).

En ce qui concerne la PHA, nous avons fait systématiquement des cultures simultanées, avec et sans PHA, et nous avons constaté une diversité de réponses selon la phase de la maladie et la durée du traitement au moment du prélèvement. Dans certains cas, les cultures sans PHA ont donné les pourcentages les plus élevés de cellules comportant le Ph¹. Dans d'autres cas, seules les cultures avec PHA ont permis d'obtenir des mitoses (avec ou sans Ph¹).

V) La présence d'autres anomalies chromosomiques.

Nous avons retrouvé souvent des cellules comportant une ou plusieurs anomalies associées au Ph¹. Ces anomalies ont été observées, avant et après traitement, au cours de la phase chronique et, plus particulièrement, lors de la transformation aiguë. Dans quelques cas, ces cellules étaient minoritaires, dans d'autres elles constituaient des clones majoritaires. Ces cas seront analysés dans le chapitre consacré à l'évolution clonale.

VI) Le taux de PAL.

La détermination du taux de PAL confirme les faits signalés par d'autres auteurs : pendant la phase chronique le taux de PAL est bas ou nul, tandis qu'il est élevé lors de la transformation aiguë. Dans l'hypothèse d'un contrôle multigénique de la synthèse de la PAL, ces faits pourraient s'expliquer par l'apparition d'anomalies chromosomiques multiples au cours de la phase blastique.

b) Leucémie lymphoïde chronique.

Nous avons étudié un cas de LLC (cas n° 101) chez une femme de 64 ans, traitée pendant 3 ans. L'analyse caryotypique n'a pas révélé d'anomalie.

c) Leucémie monocyttaire chronique.

Nous en avons étudié un cas, en évolution depuis 3 ans. Seule une cellule sur 34 analysées comportait un caryotype anormal : 47,XY,C+, Frag+ (cas n° 102).

d) Leucémie myéloïde subaiguë (LMS).

L'examen caryotypique des cellules médullaires et sanguines, dans un cas de LMS congénitale, n'a révélé aucune anomalie (cas n° 103).

e) Leucémie myélomonocytaire subaiguë.

Nous avons étudié deux cas : le premier (cas n° 104), traité avant l'examen, présentait un clone à 47 chromosomes (47,XY, G+), dans le deuxième (cas n° 105), non traité, on a observé 4 cellules hyperdiploïdes, sur 33 analysées, elles comportaient des chromosomes surnuméraires dans divers groupes (fig. 11).

f) Leucémie myéloblastique aiguë (LMA).

Nous avons étudié un groupe de 16 malades, 6 femmes et 10 hommes, dont l'âge est compris entre 11 et 80 ans, tous traités avant l'examen caryotypique.

Aucune anomalie n'a été décelée dans 6 cas. Dans 2 autres cas, on note de nombreuses cellules hypodiploïdes, par pertes non systématiques dans l'un et par perte fréquente de chromosomes C dans l'autre. Une

cellule anormale a été observée, comme seule anomalie, dans 2 cas ; l'une d'elles a acquis un D surnuméraire, l'autre comporte deux chromosomes acentriques.

Finalement, dans 6 cas, nous avons trouvé un clone anormal, différent d'un malade à un autre. Ces cas seront examinés en détail dans le chapitre consacré à l'évolution clonale.

g) Leucémie promyélocytaire aiguë (LPA).

Nous avons étudié 3 malades, 2 hommes et 1 femme, ayant subi une évolution rapide, conduisant à la mort peu après le diagnostic.

Le premier (cas n° 122), examiné avant le traitement, comporte un clone à 47 chromosomes (47,XY, C+).

Le troisième (cas n° 124), traité peu avant l'examen, présente une cellule anormale (46,XX,C-,G+), sur 33 analysées.

h) Leucémie lymphoblastique aiguë (LLA).

Nous avons étudié 8 cas, 2 femmes et 6 enfants (1 fille et 5 garçons), tous sauf un traité avant l'examen caryotypique.

Dans 4 cas, on note un nombre modal à 46 chromosomes sans anomalie. Dans 3 cas, il existe une hypodiploïdie par pertes non systématiques et dans un cas (n° 131), deux modes coexistent à 46 et 45 chromosomes. Ce dernier cas comporte deux cellules anormales, par acquisition d'un dicentrique dans l'une et d'un C surnuméraire dans l'autre, ainsi que de nombreuses cassures.

i) Leucémie monoblastique aiguë.

L'examen d'un malade traité a révélé 2 cellules anormales sur 30 analysées ; l'une est 46,XY,E-,C+, l'autre comporte un dicentrique, probablement issu d'une translocation t (C,G).

j) Erythroleucémie (EL).

Dans un cas non traité, l'examen direct de la moelle a révélé la présence de cellules polyploïdes, avec des chromosomes d'aspect anormal, non analysables. Ces cellules n'ont pas été retrouvées après une culture qui a fourni des mitoses normales.

k) Polycythémie vraie.

L'examen chromosomique d'un cas, non traité, a montré un nombre modal à 46 chromosomes et la présence de cassures dans 7 cellules, sur 34 analysées.

l) Splénomégalie myéloïde.

Nous avons étudié 6 malades, 4 femmes et 2 hommes âgés de 45 à 84 ans, dont 5 traités.

Deux avaient un nombre modal à 46 chromosomes sans anomalie, un autre avait, lors d'un premier examen, une cellule anormale avec un chromosome semblable au Ph¹, sur 41 cellules analysées. Un deuxième examen, à deux ans d'intervalle, n'a pas montré d'anomalie (cas n° 136). Deux malades avaient un faible nombre de cellules hyperdiploïdes, avec des chromosomes

surnuméraires normaux et remaniés. Le cas n° 141 était caractérisé par un clone anormal 46,XY,D-,3+ (fig. 10).

m) Myélosclérose.

L'analyse caryotypique d'un cas de splénomégalie myéloïde, ayant évolué après 6 ans vers une myélosclérose, a révélé la présence d'un clone 46,XY,Dq-,C-,16+ (cas n° 142) (fig. 13).

n) Thrombocythémie.

Trois malades ont été étudiés : le premier non traité, ne montrait pas d'anomalie. Le deuxième, traité, comportait une cellule 46,XY,D-,C+ et de nombreuses cellules hypodiploïdes par pertes au hasard. Le troisième, également traité, montrait des cassures dans trois cellules et un chromosome acentrique dans une autre.

o) Hyperleucocytoses isolées.

Nous avons analysé trois cas non traités. Leur caryotype est normal.

p) Eosinophilie idiopathique chronique.

L'étude d'un cas n'a révélé aucune anomalie.

q) Myélome multiple.

Nous avons étudié un cas caractérisé par une gammapathie biclonale (IgA, IgG) (cas n° 150). L'examen médullaire a révélé un nombre modal à 46 chromosomes. Six cellules, sur 32 analysées, comportaient un caryotype anormal. Quatre cellules parmi celles-ci, sont remarquables ; deux ont acquis un D surnuméraire et deux autres suggèrent une endoreduplication du D surnuméraire (108).

r) Macroglobulinémie de Waldenström (M. de W.).

Nous avons étudié 9 malades, tous des hommes, âgés de 33 à 78 ans.

Quatre ne présentaient pas d'anomalie. Dans cinq cas on notait des anomalies diverses :

1) Un cas, non traité, comportait un nombre modal à 45 chromosomes avec pertes dans différents groupes (cas n° 153).

2) Dans un cas traité, 5 cellules, sur 32 analysées, avaient un caryotype anormal. Dans trois, on notait la délétion partielle du bras long d'un C avec, dans une cellule, un G surnuméraire. Le même chromosome surnuméraire a été retrouvé dans deux cellules, dont une avec deux chromosomes remaniés à la place des deux chromosomes 2 (cas n° 155).

3) Diverses anomalies ont été décelées dans 5 cellules sur 43 chez un sujet non traité. L'une d'elles comportait deux chromosomes anormaux, quatre autres avaient des chromosomes surnuméraires (B, F, ou G) (cas n° 157).

4) Dans un cas traité, une cellule avait un 2 anormalement long, une autre un dicentrique (cas n° 158).

5) Finalement, un cas, non traité, comportait sur 13 cellules analysées une cellule avec un G surnuméraire (cas n° 159).

s) Anémie sidéroblastique idiopathique acquise.

Nous avons étudié 12 malades, 9 hommes et 3 femmes, âgés de 42 à 77 ans.

Dans deux cas, le caryotype était normal. Dans deux cas, on notait une hypodiploïdie sans perte systématique. Un cas comportait dans une cellule deux C surnuméraires et un cas avait : une cellule 47,XY,Frag+ et une cellule 50,XY,G+,C+,C+,C+.

Finalement, six cas étaient caractérisés par un F anormal, ayant subi la délétion partielle d'un bras ou un remaniement plus complexe. Ces cas seront discutés dans le chapitre réservé à l'évolution clonale.

2° ÉVOLUTIONS CLONALES.

La découverte du Ph¹ par Nowell et Hungerford permit de caractériser pour la première fois, par une anomalie chromosomique spécifique, le clone cellulaire responsable d'un processus leucémique, à savoir la leucémie myéloïde chronique (LMC) (195, 196). Des remaniements numériques furent également démontrés à la même époque dans les leucémies, mais leur diversité fit penser qu'il s'agissait d'événements sans signification (17, 123). Lejeune et coll. mirent alors en évidence dans une leucémie myéloblastique congénitale, chez un trisomique 21, des changements chromosomiques compatibles avec l'idée d'une évolution caryotypique par acquisitions et duplications successives de chromosomes surnuméraires (167). Ford et Clarke, puis d'autres auteurs, firent des observations comparables et confirmèrent la notion d'évolutions clonales dans les leucémies humaines (78, 101, 102, 164, 169, 212, 257, 250, 260).

L'analyse des évolutions caryotypiques conduisit ultérieurement à formuler des modèles précis d'évolutions faisant intervenir : 1° des remaniements de structure, 2° des remaniements de nombre, 3° des remaniements de structure et de nombre (104).

Nous avons observé au cours de notre étude 116 exemples d'évolution caryotypique appartenant à 4 modèles (tableaux XVI, XVII).

a) Modèles.

Modèle 1.

Ce modèle est représenté par un ou plusieurs remaniements de structure réalisant des chromosomes anormaux ou chromosomes "marqueurs".

α) Le Ph¹, résultat de la délétion partielle du bras long d'un G, est l'exemple le plus caractéristique de ce premier modèle. Nous avons observé cette anomalie chez la totalité des 100 malades atteints de LMC ce qui confirme la valeur diagnostique du Ph¹. Chez 73 de ces malades le Ph¹ représentait la seule anomalie caryotypique (fig. 1 a,b et 2 a,b).

β) Une anomalie comparable, à savoir la délétion partielle d'un bras d'un F, a été décelée dans la moelle de trois malades atteints d'ASIA et de deux malades

TABLEAU XVI. — Evolutions Caryotypiques

Modèles	Anomalies	Hémopathie	Nb de cas
(1) Un ou plusieurs remaniements de structure	Ph ¹	L. myéloïde chronique	73
	Fp-	Anémie sidéroblastique	3
	Fp-,q+	Anémie sidéroblastique	3
	3p- q+, 3p-	L. myéloblastique aiguë	1
	duplication du Ph ¹	L. myéloïde chronique	1
	chromosomes en anneau	L. myéloblastique aiguë	1
	Ph ¹ , Cr	L. myéloïde chronique	1
	Ph ¹ , dic	L. myéloïde chronique	1
(2) Acquisition d'un chromosome surnuméraire	Ph ¹ ,? (2p- q+)	L. myéloïde chronique	1
	C+	L. myéloblastique aiguë	1
	C+	L. promyélocytaire aiguë	1
	G+	L. myélomonocytaire	1
(3) Perte et acquisition de chromosomes	D-,3+	Splénomégalie myéloïde	1
	G-,C-,D+,E+	L. myéloblastique aiguë	1
(4) Remaniements de structure et de nombre	Dq-,C-,16+	Myélosclérose	1
	Fp-,C+ ("variant commun")	L. myéloblastique aiguë	2
	Ph ¹ ,Y-	L. myéloïde chronique	2
	Ph ¹ ,C+	L. myéloïde chronique	3
	Ph ¹ ,Ph ¹ ,C+	L. myéloïde chronique	1
	Ph ¹ ,Ph ¹ ,16+,16+,C+	L. myéloïde chronique	1
	Ph ¹ ,Ph ¹ ,G+,18+,18+,19+,19+	L. myéloïde chronique	1
	Ph ¹ ,G ou Y-,C-,D+,16+	L. myéloïde chronique	1
	Ph ¹ ,Bp-,Mar+,Mar+,E-,E-,G-,A+	L. myéloïde chronique	1
	Ph ¹ ,17-,Mar+ ("variant commun")	L. myéloïde chronique	13
Total			116

TABLEAU XVII. — Analyse caryotypique de 171 hémopathies malignes et non malignes

Hémopathie	Caryotype normal Nb de cas	Caryotype anormal Nb de cas	Modèle d'évolution caryotypique	Nb de cas
L. myéloïde chronique	0	100	[1 4	77 23
L. lymphoïde chronique	1	0		
L. monocytaire chronique	1	0		
L. myéloïde subaiguë	1	0		
L. myélomonocytaire	1	1	2	1
L. myéloblastique aiguë	10	6	[1 2 3 4	2 1 1 2
L. promyélocytaire aiguë	2	1	2	1
L. lymphoblastique aiguë	8	0		
L. monoblastique aiguë	1	0		
Erythroleucémie	1	0		
Polycythémie vraie	1	0		
Splénomégalie myéloïde	5	1	3	1
Myélosclérose	0	1	4	1
Hyperleucocytose	3	0		
Thrombocythémie	3	0		
Eosinophilie idiopathique	1	0		
Myélome multiple	1	0		
Macroglobulinémie de Waldenström	9	0		
Anémie sidéroblastique	6	6	1	6

atteints de LMA avec sidéroblastose. Ces derniers avaient d'autres anomalies chromosomiques compatibles avec le modèle 4 d'évolution caryotypique (cas n° 119, n° 120). Dans deux cas d'ASIA (n° 163, n° 164) un petit nombre de cellules comportaient le chromosome

amputé ; dans un troisième cas (n° 171) ce chromosome a été observé dans 47 % des cellules, dont deux tétraploïdes, lors d'un premier examen. Un deuxième et un troisième examens ont montré la persistance de cette anomalie (fig. 4). Trois autres malades atteints



Fig. 4. — Montage réalisé à partir de huit cellules d'un sujet atteint d'anémie sidéroblastique idiopathique acquise montrant uniquement les chromosomes 19-20. La flèche indique la délétion partielle de l'un d'eux (cas n° 171).

d'ASIA, étaient porteurs d'un F anormal, issu probablement d'une inversion pericentrique (cas n° 165, n° 166, n° 167) (105).

L'existence d'un F anormal dans l'ASIA pose deux problèmes, d'une part celui du lien entre l'anomalie chromosomique et le trouble du mouvement intracellulaire du fer, et, d'autre part, celui du rôle éventuel du chromosome anormal dans la transformation maligne des anémies sidéroblastiques.

L'anomalie du métabolisme du fer peut être la conséquence, soit d'une déficience enzymatique, par exemple de l'hème synthétase (54), soit d'un trouble de la différenciation et de la maturation de la lignée érythroblastique qui perturberait secondairement le mouvement du fer (287).

La présence dans un processus non immédiatement malin d'un chromosome anormal que l'on pourrait comparer au Ph^1 , pose le problème du rôle de cette anomalie chromosomique dans la transformation maligne d'une affection qui ne l'est pas primitivement.

L'observation dans deux cas de LMA d'un F anormal et d'une sidéroblastose élevée semble être en faveur d'une relation causale entre l'anomalie chromosomique et l'anomalie métabolique. De même, la mise en évidence d'un F amputé dans une autre affection non primitivement néoplasique, la polycythémie vraie, semble en accord avec un rôle éventuel de ce rema-



Fig. 5. — Caryotype organisé d'une cellule comportant la duplication du Ph^1 . Leucémie myéloïde chronique (cas n° 14).

niement chromosomique dans l'évolution maligne de ces hémopathies (145). Cependant, dans aucun des cas cités il n'a pas été possible de préciser l'origine du chromosome anormal qui pourrait être, soit un 19, soit un 20. Si le chromosome F en cause était le même dans toutes les observations, on s'expliquerait mal comment une même anomalie peut être associée à des maladies distinctes n'ayant en commun qu'une sidéroblastose élevée ou une tendance à la malignité. Une étude approfondie de ces hémopathies devient nécessaire afin de répondre à cette question.

γ) Un autre exemple de remaniement de structure a été observé chez un malade atteint de LMA (cas n° 116). Chez ce malade 80 % des cellules médullaires et 32 % des leucocytes sanguins comportaient deux chromosomes 3 remaniés. L'un d'eux apparaît comme un chromosome submetacentrique comparable à un 2, et l'autre comme un submetacentrique de la taille d'un B.

δ) L'un des modes d'évolution caryotypique propre à la LMC est la duplication et la triplication du Ph^1 . Bien qu'observée le plus souvent lors de la transformation blastique, la duplication du Ph^1 a également été observée dans des cas ayant une phase chronique prolongée. Elle ne revêt donc qu'une valeur pronostic limitée (57). Le tableau hématologique chez les malades porteurs de 2 et 3 Ph^1 n'est pas homogène et l'on retrouve parmi eux des cas de LMC typiques et atypiques (57, 154, 251, 68). Une adénopathie sévère a été signalée chez quelques individus porteurs de 2 Ph^1 , mais ne paraît pas être un signe constant (59). Il faut remarquer toutefois que la duplication du Ph^1 s'accompagne dans la plupart des cas rapportés d'autres anomalies

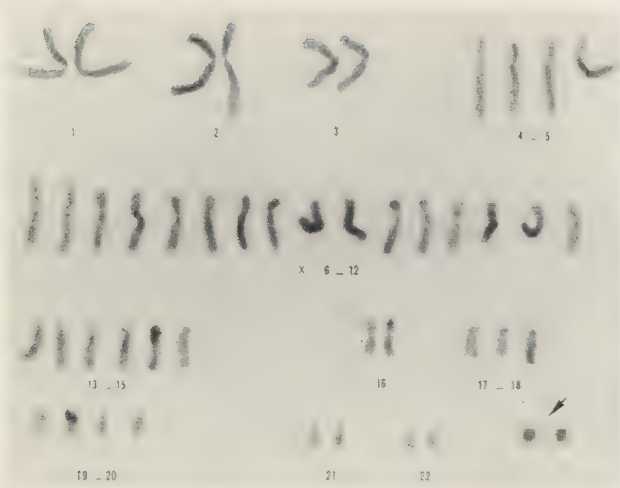


Fig. 6. — Caryotype organisé d'une cellule comportant deux chromosomes en anneau. Leucémie myéloblastique aiguë (cas n° 117).

chromosomiques (39, 66, 118, 136, 144, 162, 164, 211, 248, 251, 260, 265).

Nous avons observé la duplication du Ph^1 , comme seule anomalie, chez un malade atteint de LMC, non traité, étudié en phase chronique (n° 14). Une aplasie médullaire est apparue ultérieurement et a persisté jusqu'à la transformation aiguë qui entraîna la mort après un an d'évolution (fig. 5).

Six autres malades atteints de LMC comportaient également la duplication du Ph^1 , mais cette anomalie apparaissait associée dans tous à d'autres remaniements chromosomiques (voir modèle 4).

Des chromosomes marqueurs tels que dicentriques, anneaux et grands télocentriques ont été également retrouvés au cours de notre étude.

ε) Chez un malade atteint de LMA (cas n° 117), un premier examen a révélé l'existence d'un chromosome

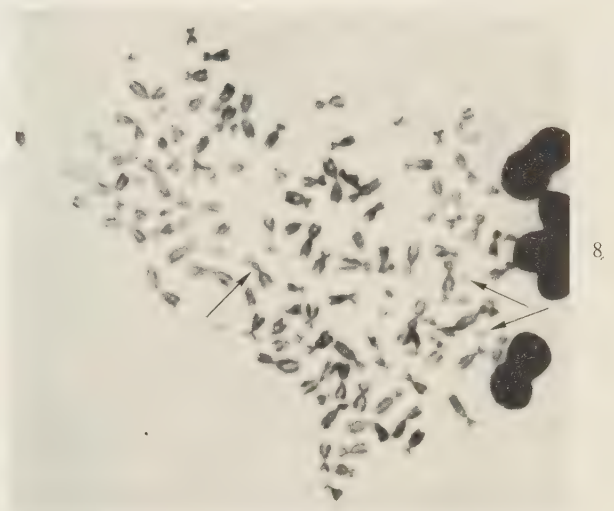
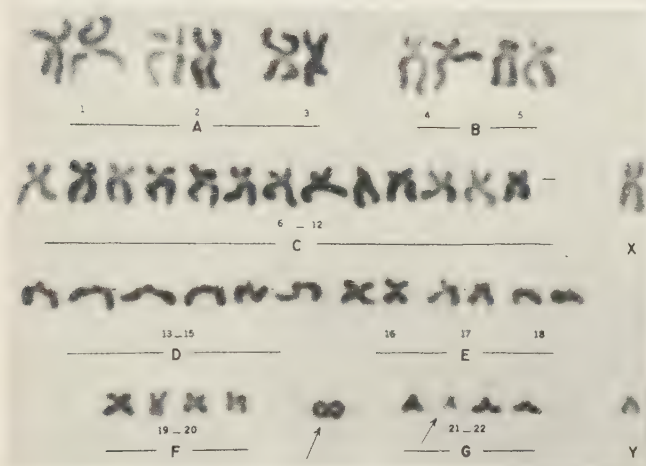


Fig. 7. — Caryotype organisé d'une cellule à 46 chromosomes avec un Ph^1 , perte d'un C et acquisition d'un chromosome en anneau. Leucémie myéloïde chronique (cas n° 1).

Fig. 8. — Mitose polyploïde dispersée comportant deux chromosomes Ph^1 et un chromosome dicentrique. Leucémie myéloïde chronique (cas n° 15).



Fig. 9. — Caryotype organisé d'une cellule avec un Ph^1 et un grand marqueur résultant probablement d'un remaniement d'un 2. Leucémie myéloïde chronique (cas n° 35).

Fig. 10. — Caryotype organisé d'une cellule à 46 chromosomes avec perte d'un D et acquisition d'un 3 surnuméraire. Splénomégalie myéloïde (cas n° 141).

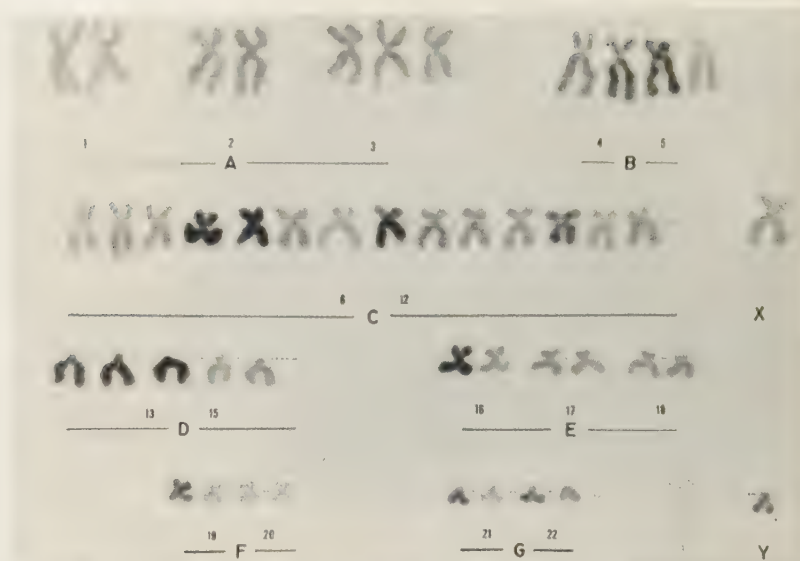


Fig. 11. — Caryotype organisé d'une cellule à 47 chromosomes avec un G surnuméraire. Leucémie myélomonocytaire subaiguë (cas n° 104).

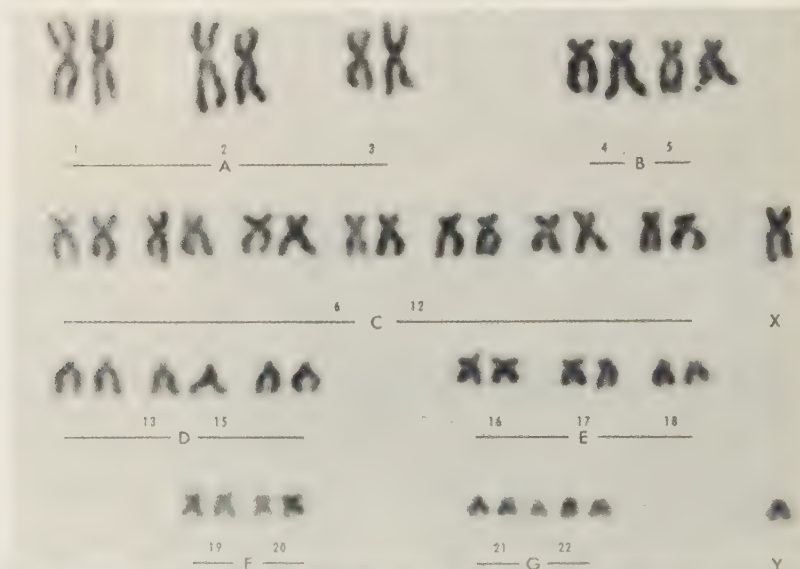
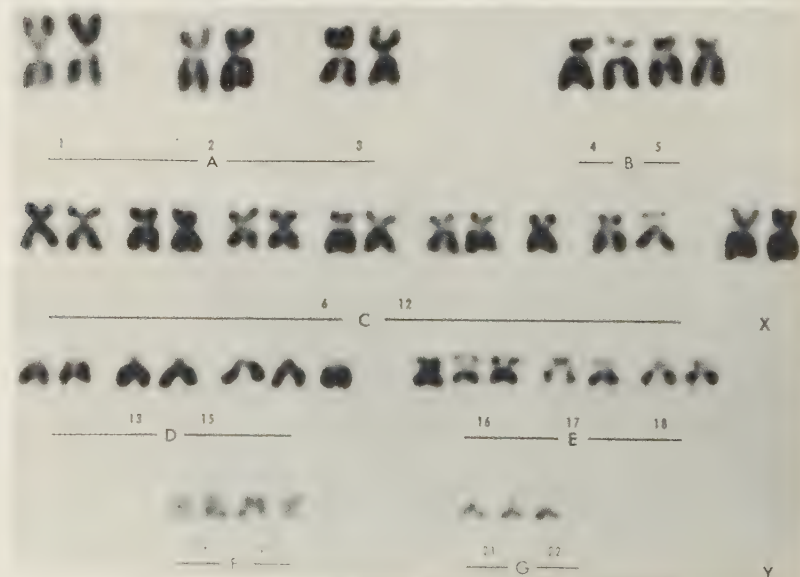


Fig. 12. — Caryotype organisé d'une cellule à 46 chromosomes avec la perte d'un G et d'un C, et l'acquisition d'un D et d'un 16 surnuméraires. Leucémie myéloblastique aiguë (cas n° 121).



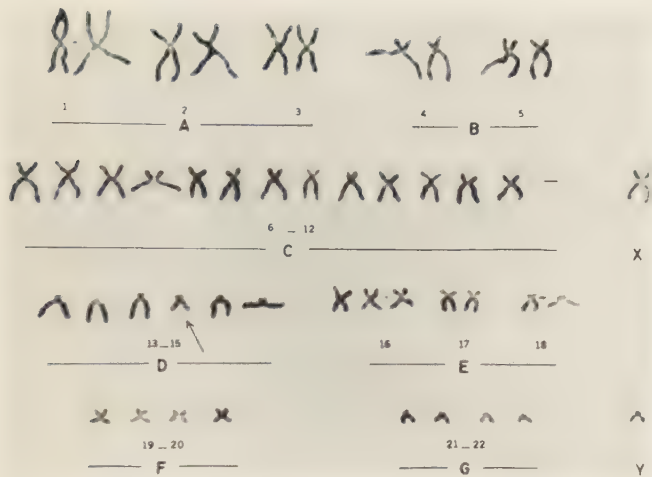


Fig. 13. — Cytotype organisé d'une cellule à 46 chromosomes montrant la délétion partielle d'un D, la perte d'un C et l'acquisition d'un 16 surnuméraire. Myélosclérose (cas n° 142).

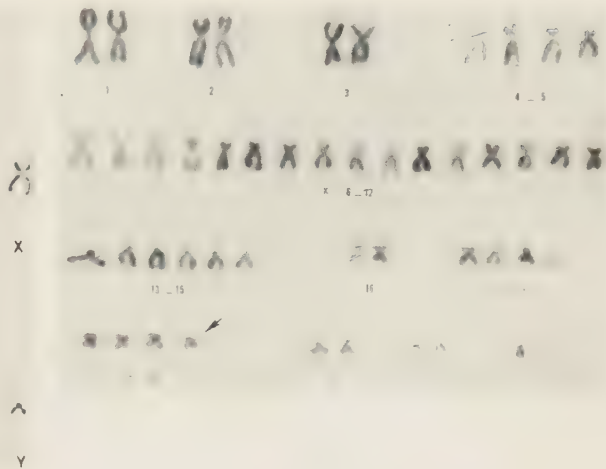


Fig. 14. — Cytotype organisé d'une cellule à 47 chromosomes montrant la délétion partielle d'un F et l'acquisition d'un chromosome C surnuméraire. Leucémie myéloblastique aiguë (cas n° 120).

en anneau à l'état mono, di et trisomique, dans 78 % des cellules médullaires et dans 26 % des leucocytes sanguins. Les cellules qui comportaient cette anomalie étaient pour la plupart hyperdiploïdes (47 à 50 chromosomes) et l'origine du remaniement n'a pu être déterminé. Un deuxième examen, à un mois d'intervalle, n'a pas montré d'anomalie (fig. 6).

ζ) Dans un cas de LMC (n° 1) étudié pour la première fois avant traitement, puis après un an d'évolution, une anomalie nouvelle est venue s'associer au Ph¹. Il s'agit d'un chromosome en anneau issu probablement d'un C. Ce chromosome était à l'état disomique dans quelques cellules et s'accompagnait de la perte d'un C et d'un 16, ou de deux C (fig. 7).

η) Un chromosome dicentrique, résultant apparemment d'une translocation t(F,C), a été observé chez un malade atteint de LMC porteur du Ph¹ (cas n° 15). La plupart des mitoses étaient hypodiploïdes et l'on notait l'existence de cellules hypotétra — ou hypohexaploïdes comportant le dicentrique et le Ph¹ (fig. 8).

θ) Enfin, chez un malade atteint de LMC (cas n° 35) nous avons décelé, lors d'un premier examen, un clone majoritaire caractérisé par le Ph¹, la perte d'un 17-18 et l'acquisition d'un marqueur médiocentrique (voir modèle 4) et une cellule avec le Ph¹ et un grand télacentrique anormal. Un deuxième examen, à 4 mois d'intervalle, a mis en évidence dans la moëlle une lignée dominante (98 % des cellules) avec le Ph¹ et le grand télacentrique, issu probablement d'un remaniement d'un 2 (fig. 9).

Modèle 2.

L'acquisition d'un chromosome surnuméraire est un modèle simple d'évolution caryotypique. Le chromosome surnuméraire observé le plus souvent dans les leucémies appartient au groupe C (135, 145, 155, 156, 165, 226, 242, 243, 276, 285). Nous avons observé cette anomalie chez deux malades atteints de leucémie aiguë.

Le malade n° 118 atteint de LMA a été étudié au cours de 6 mois d'évolution. Un clone majoritaire, 47,XY,C+, était présent lors des 4 examens effectués. Quelques cellules comportant un et deux C et un 16 surnuméraires, trouvées dans les deux premiers examens, ont disparu par la suite.

Le malade n° 123, examiné après traitement, comportait un clone majoritaire, 47,XY,C+.

Un chromosome G surnuméraire a été retrouvé, lors de deux examens consécutifs, dans un cas de leucémie myélomonoocytaire (cas n° 104) (fig. 10).

Modèle 3.

La perte de chromosomes accompagnée de l'acquisition progressive de chromosomes surnuméraires, semble un modèle d'évolution fréquent au cours des leucémies (7, 80, 156, 173, 242). Nous avons étudié deux exemples d'évolution compatibles avec ce modèle.

Chez un malade atteint de LMA (cas n° 121) l'évolution caryotypique faisait intervenir la perte d'un C et d'un G et l'acquisition d'un D et d'un 17-18 surnuméraires (fig. 12).

Dans un cas de splénomégalie myéloïde la perte d'un D apparaissait associée à l'acquisition d'un 3

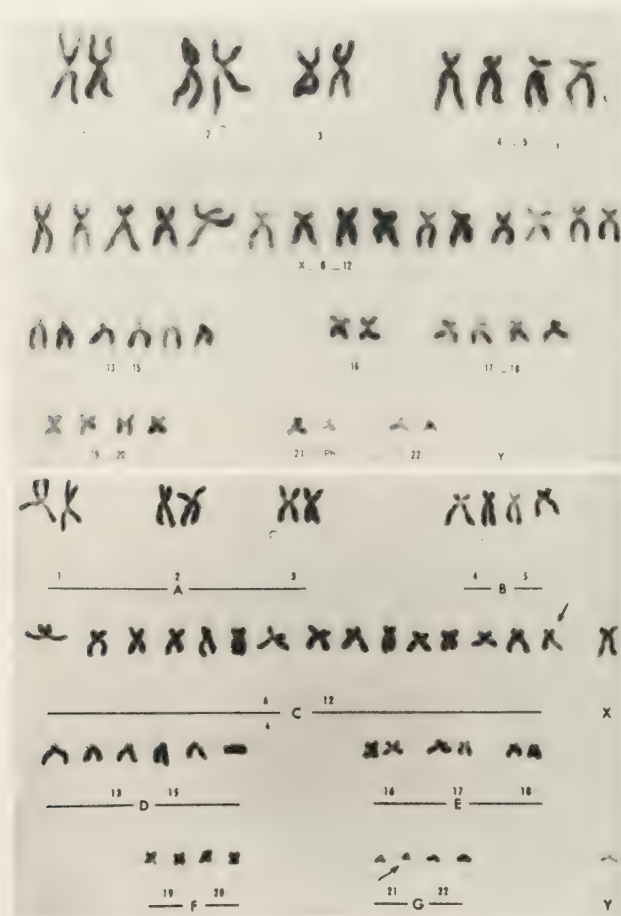


Fig. 15. — Caryotype organisé d'une cellule à 45 chromosomes avec Ph¹ et perte du chromosome Y. Leucémie myéloïde chronique. Sexe masculin (cas n° 24).

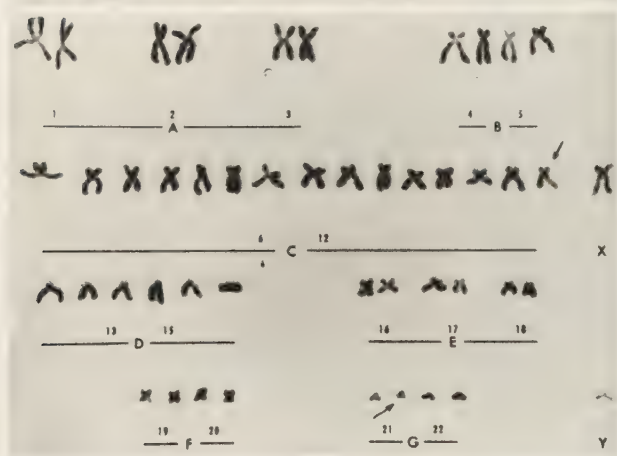


Fig. 16. — Caryotype organisé d'une cellule à 47 chromosomes montrant un Ph¹ et un C surnuméraire. Leucémie myéloïde chronique (cas n° 30).

surnuméraire dans la plupart des mitoses analysées (cas n° 141) (fig. 11).

Modèle 4.

Ce modèle est caractérisé par l'association de remaniements de structure et de nombre. La plupart des évolutions caryotypiques au cours de la LMC en font partie. Nous avons observé au cours de notre étude 26 exemples de cette forme d'évolution.

Chez le malade n° 142, l'association d'une myélosclérose et de signes hématologiques rappelant ceux de la LMC a posé un problème de diagnostic. L'analyse caryotypique a décelé dans la moelle un clone majoritaire 46,XY,Dq-,C-,16+ (fig. 13).

Deux malades atteints de LMA étaient porteurs d'une anomalie de structure semblable, il s'agit de la délétion partielle d'un bras d'un F. Dans le cas n° 119, un premier examen a révélé l'existence d'un clone porteur d'un chromosome F amputé. Un deuxième examen, deux mois plus tard, a permis de démontrer l'évolution caryotypique du clone anormal, par acquisition d'un

et deux C, d'un D, d'un E et d'un G surnuméraires. Le deuxième malade a été traité pendant 10 ans par le P³² pour une polycythémie vraie. Lors d'un premier examen chromosomique, les cellules médullaires ne présentaient pas d'anomalie. Trois mois après, trois lignées cellulaires ont été observées à 45, 46 et 47 chromosomes. L'analyse caryotypique a révélé la délétion partielle d'un F, l'acquisition d'un et deux C surnuméraires et la perte de chromosomes des groupes B et E (cas n° 120). L'étude du métabolisme du fer a démontré chez ces deux malades une sidéroblastose élevée (105) (fig. 14).

Un des exemples le plus remarquables du modèle 4 est celui observé dans un groupe de malades du sexe masculin atteints de LMC, chez lesquels on a constaté la perte du chromosome Y dans le clone porteur du Ph¹ (5, 65, 164, 267). Ces malades semblent caractérisés par une évolution clinique longue et par une fertilité réduite (103).

Nous avons étudié deux malades atteints de LMC et chez lesquels nous avons constaté la perte d'un petit

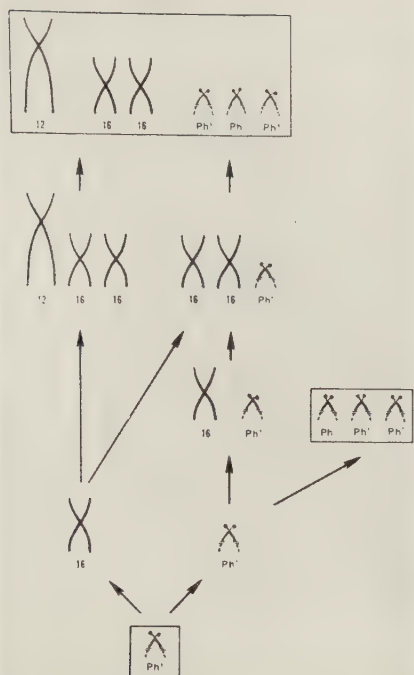


Fig. 17. — Schéma d'une évolution caryotypique montrant deux voies conduisant à deux clones : l'un avec triplication de Ph^1 , acquisition et duplication d'un 16, et acquisition d'un C surnuméraire (cas n° 90). Leucémie myéloïde chronique.

acrocentrique, probablement l'Y, ainsi que la présence du Ph^1 . L'un, père d'une fille normale, a été examiné dès le début de la maladie, avant tout traitement (cas n° 16). On remarquait chez ce malade une hyperleucocytose qui était faible par rapport à celle normalement observée dans la LMC, l'absence de splénomégalie et un taux de PAL égal à 12. L'analyse caryotypique a montré la perte constante d'un petit acrocentrique, même dans les cellules polyploïdes, et seule une cellule sur 29 comportait un complément normal 46,XY. Le deuxième malade, légèrement débile mental, était atteint de LMC depuis 10 ans. On notait également chez lui une hyperleucocytose faible, l'absence de splénomégalie et un taux de PAL nul. Il n'avait reçu comme traitement que deux courtes cures de Busulphan, 7 ans avant l'examen caryotypique. Celui-ci a montré un nombre modal à 45 chromosomes par perte d'un petit acrocentrique, probablement l'Y et la perte d'un ou plusieurs G dans les cellules à moins de 45 chromosomes. Un spermogramme a révélé une azoospermie (cas n° 24) (103) (fig. 15).

L'acquisition d'un C surnuméraire associée au Ph^1 est aussi une anomalie fréquente au cours de la LMC. Nous l'avons observée chez quatre malades.

Chez le malade n° 30 une lignée cellulaire : 47,XY, Ph^1 ,C+, a été décelée après quelques jours de traitement. (fig. 16).

Le malade n° 31 atteint de LMC depuis un an, a subi une aplasie médullaire sévère avec pancytopenie post-thérapeutique. Un examen médullaire a révélé le Ph^1 et un C surnuméraire dans plusieurs cellules.

Le malade n° 89 a été étudié au cours de la transformation aiguë, survenue après 9 ans d'évolution. Un C en excès était associé au Ph^1 lors de trois examens consécutifs. Il s'accompagnait dans quelques cellules d'autres remaniements qui témoignent, sans doute, de nouvelles tentatives d'évolution.

Le malade n° 18 comportait pendant la phase chronique, avant le traitement, un clone, 46,XY, Ph^1 . Un an après, une transformation aiguë est survenue accompagnée d'une adénopathie cervicale importante. A cette occasion, l'analyse caryotypique a révélé un clone majoritaire : 48, Ph^1 , Ph^1 ,C+.

L'acquisition progressive de plusieurs chromosomes surnuméraires, suivis de leur duplication successive, représente l'un des modes principaux d'évolution caryotypique (168). Nous avons étudié deux exemples caractéristiques de cette forme d'évolution chez deux malades atteintes de LMC.

Chez la malade n° 90, l'examen des leucocytes sanguins a révélé une hyperploïdie comprise entre 47 et 51 chromosomes, avec un mode à 49. L'analyse caryotypique est compatible avec une évolution par acquisitions successives de chromosomes surnuméraires. Celle-ci paraît suivre deux voies : l'une conduit à la duplication et la triplication du Ph^1 , l'autre à la duplication du Ph^1 , associée à l'acquisition et la duplication d'un 16 et d'un C surnuméraires (101) (fig. 17).

Chez la malade n° 91, nous avons observé également une hyperploïdie comprise entre 47 et 74 chromosomes, avec un mode à 49. Une évolution clonale a été suggérée par l'existence de tous les types cellulaires intermédiaires entre un clone à 47 et un clone à 52 chromosomes, comportant deux Ph^1 , un G, deux F et deux 17-18 surnuméraires. Diverses voies semblent possibles pour parvenir à ce dernier stade, selon l'ordre d'acquisition et de duplication des chromosomes surnuméraires (fig. 18 a,b,c). De cette lignée principale, partaient des lignées secondaires comportant de nouveaux éléments surnuméraires, témoins d'autres tentatives d'évolution. Quelques cellules hyperploïdes, cependant, font exception et ne comportent pas d'élément commun autre que le Ph^1 , avec la lignée dominante. Il faut remarquer, enfin, l'existence d'un nombre élevé de cellules polyploïdes avec le Ph^1 , ainsi que l'existence fréquente de cassures dans les cellules sans Ph^1 (102).

La perte de chromosomes associée à l'acquisition de chromosomes surnuméraires, normaux ou remaniés, a été observée chez plusieurs malades atteints de LMC.

Chez le malade n° 19, un premier examen au cours de la phase chronique a révélé le Ph^1 comme seule anomalie. Six mois plus tard, lors de la transformation aiguë, on notait un clone majoritaire associant le Ph^1 ,

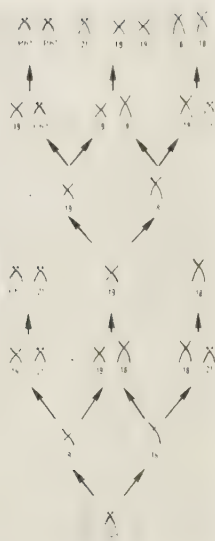
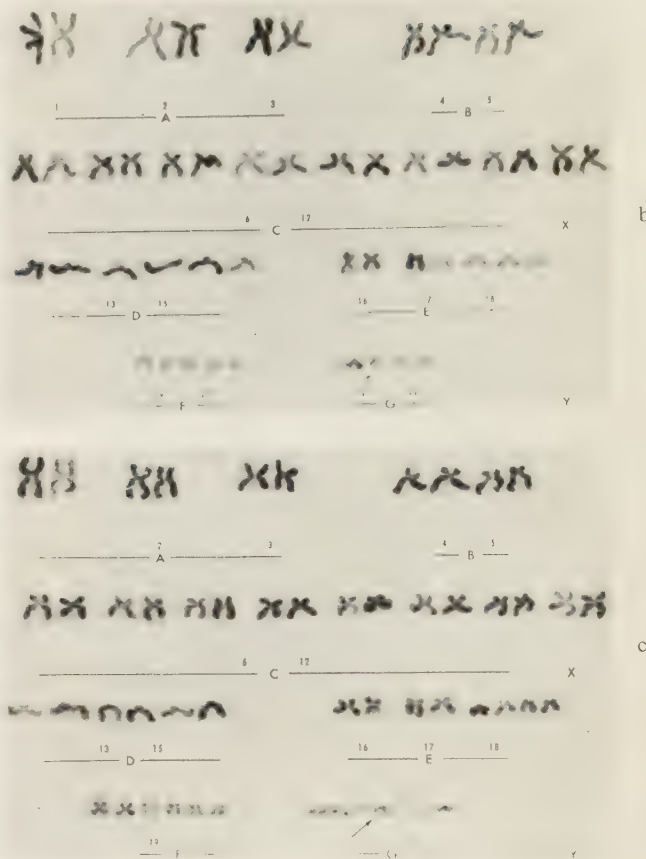


Fig. 18a. — Schéma d'une évolution caryotypique montrant les différentes voies conduisant à la duplication du Ph¹, l'acquisition d'un G, l'acquisition et duplication d'un 18 et d'un 19 surnuméraires. Leucémie myéloïde chronique (cas n° 91).

Fig. 18b. — Caryotype organisé d'une cellule à 48 chromosomes montrant le Ph¹, un 18 et un 19 surnuméraires (cas n° 91).

Fig. 18c. — Caryotype organisé d'une cellule à 52 chromosomes avec deux Ph¹, un G, deux 18 et deux 19 surnuméraires (cas n° 91).



la perte d'un G, ou de l'Y, et d'un C, ainsi que l'acquisition d'un D et d'un 16 surnuméraires (fig. 19a,b).

La malade n° 81, comportait un clone anormal caractérisé par un grand marqueur télacentrique, probablement issu de la délétion partielle du bras court d'un B. Ce clone comportait en outre le Ph¹, un A surnuméraire, deux marqueurs différents et montrait la perte d'un 16, d'un 17 et d'un G. Le grand marqueur télacentrique apparaissait dans quelques cellules à l'état disomique.

Enfin, une forme d'évolution qui prend une importance particulière à l'intérieur de ce modèle est celle observée chez 13 malades atteints de LMC. Il s'agit de 11 hommes et 2 femmes, dont l'examen caryotypique a révélé trois "variants communs" : le Ph¹, la perte d'un 17-18 et l'acquisition d'un marqueur médiocentrique de la taille d'un C (cas n° 25, 33, 35, 45, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100).

Chez 10 malades, l'examen a été effectué au cours de la transformation aiguë et chez trois autres pendant la phase chronique. Un malade avait des antécédents d'irradiation (cas n° 98), deux malades ont reçu une

radiothérapie pour leur leucémie (cas n° 95, n° 97) et tous faisaient l'objet d'une chimiothérapie lors du prélèvement.

Des caractéristiques particulières ont été relevées dans trois cas : des adénopathies cervicales considérables (cas n° 96), la présence de cellules malignes d'aspect réticulaire (cas n° 97), une basophilie importante (cas n° 98).

Le malade n° 35, en phase chronique, témoignait d'une résistance accrue au traitement. On notait chez lui la coexistence de deux clones anormaux différents (voir modèle 1). Le cas n° 98 comportait, dans toutes les mitoses analysées, une translocation t (Dq,2p+) (fig. 21).

L'analyse caryotypique a montré chez la plupart des malades une lignée caractérisée par le Ph¹, l'absence d'un 17-18 et l'acquisition d'un marqueur médiocentrique de la taille d'un C. Cette association, entre la perte d'un E et l'acquisition d'un médiocentrique anormal, ainsi que les mesures des bras de chacun de ces chromosomes, pourrait être compatible avec l'hypothèse d'un isochromosome pour le bras long d'un 17 (67). Cependant,

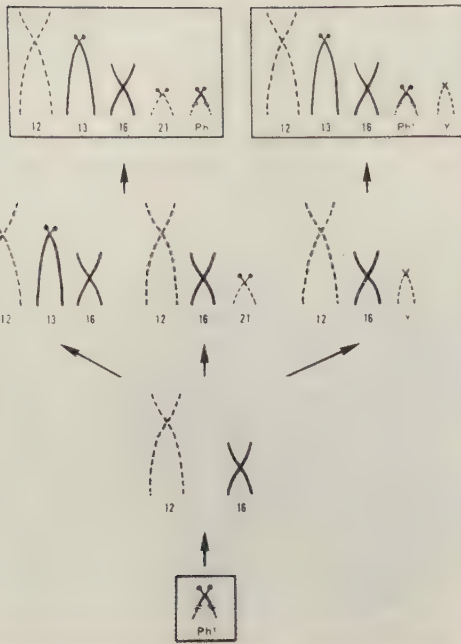


Fig. 19a. — Schéma d'une évolution caryotypique conduisant à deux clones : l'un à 46 chromosomes avec le Ph^1 , la perte d'un G et d'un C, et l'acquisition d'un D et d'un 16 surnuméraires ; l'autre à 46 chromosomes avec le Ph^1 , la perte du chromosome Y, et d'un C et l'acquisition d'un D et d'un 16 surnuméraires. Leucémie myéloïde chronique (cas n° 19).

Fig. 19b. — Caryotype organisé d'une cellule avec le Ph^1 , la perte d'un G et d'un C, et l'acquisition d'un D et d'un 16 surnuméraires (cas n° 19).

Fig. 20a. — Caryotype organisé d'une cellule à 46 chromosomes avec le Ph^1 , la perte d'un 17 et l'acquisition d'un chromosome marqueur mediocentrique. Leucémie myéloïde chronique (cas n° 25).



Fig. 20b. — Caryotype organisé d'une cellule à 52 chromosomes montrant deux Ph^1 , un G, un F, deux D et un C surnuméraires (cas n° 25).

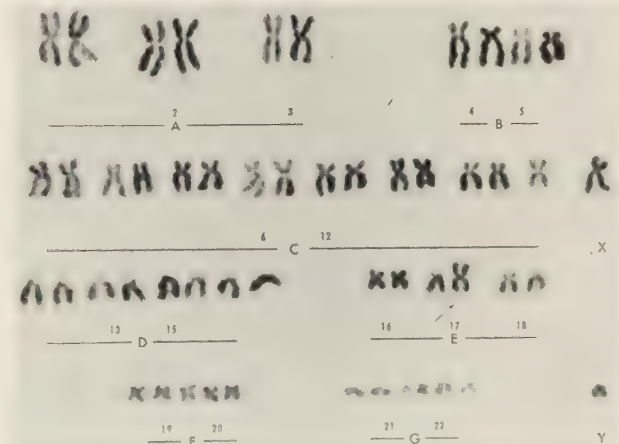


Fig. 21. — Caryotype organisé d'une cellule à 50 chromosomes avec deux Ph^1 , une translocation $t(\text{Dq}, 2\text{p}+)$, la perte d'un 17 et l'acquisition d'un chromosome marqueur médiocentrique, d'un G et de deux C surnuméraires. Leucémie myéloïde chronique (cas n° 98).

21

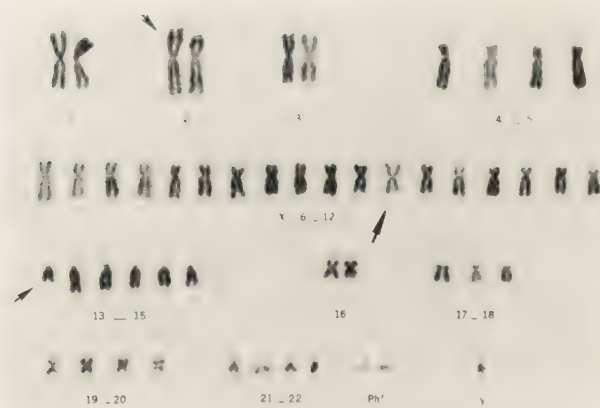
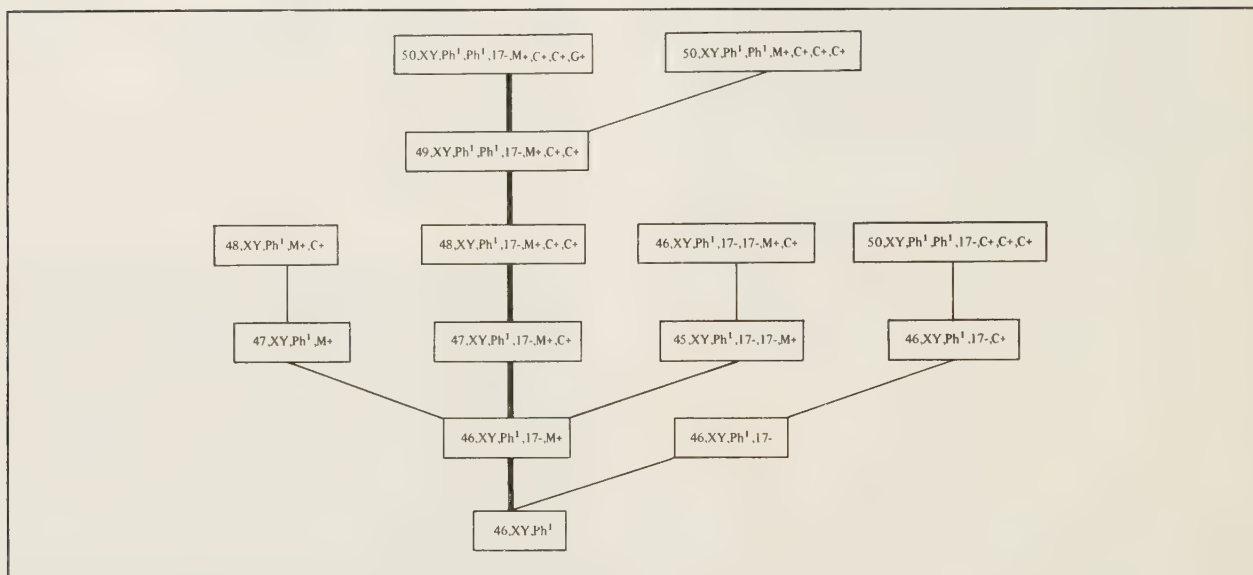


Fig. 22. — Schéma de l'évolution clonale observée chez 13 malades atteints de leucémie myéloïde chronique. Le trait plus épais indique la voie évolutive principale, caractérisée par le Ph^1 , la perte d'un 17, l'acquisition d'un marqueur (M) et de plusieurs C surnuméraires. Les autres voies sont minoritaires (voir texte) (cas n° 25, 33, 35, 45, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100).

22



un certain nombre de cellules, provenant de plusieurs de ces malades, ne permettent pas d'accepter une telle hypothèse sans conteste. Ces cellules sont caractérisées, en effet, soit par la perte d'un 17-18 sans acquisition du marqueur, bien que parfois elles comportent des C surnuméraires, soit par l'acquisition du marqueur sans perte dans le groupe E. On peut néanmoins, dans l'hypothèse de l'isochromosome 17, expliquer les cellules ayant le marqueur et deux 17 par une duplication du 17 normal, donc par une "tétrasomisation" pour le bras long du 17. En revanche, les cellules ayant le marqueur et deux 17, sans avoir acquis le marqueur, pourraient être des descendantes de la cellule "complémentaire" n'ayant pas reçu le marqueur lors de la mitose ayant donnée naissance à ce dernier. Ces cellules semblent évoluer pour leur propre compte (fig. 22).

Un autre argument en faveur de l'hypothèse de l'isochromosome serait la stabilité apparente du marqueur qui, dans aucun des cas, n'a subi de duplication. En effet, le marqueur représentant du matériel chromosomique déjà à l'état disomique n'aurait plus

à subir une duplication qui entraînerait une "pentasomisation". Inversement, la duplication du 17 normal conduit à un équilibre par tétrasomie.

En dehors des anomalies communes à tous les malades, on note chez certains d'entre eux des types cellulaires avec des caryotypes qui suggèrent de nouveaux stades d'évolution. Ces stades font intervenir, soit la perte successive de chromosomes 17-18, soit des acquisitions progressives de chromosomes C, parfois de chromosomes D et G, y compris le Ph^1 (fig. 20a,b).

Ce type d'évolution paraît survenir fréquemment au cours des LMC. Nous l'avons observé, en effet, dans la moitié environ des cas ayant subi des remaniements nouveaux associés au Ph^1 . D'autres observations de la littérature semblent également être d'accord avec cette évolution (67, 210, 259).

Dans leur ensemble nos observations s'accordent bien avec celles de la littérature. Elles ont mis en évidence ou confirmé :

1° l'existence d'évolutions caryotypiques faisant intervenir des remaniements de structure et de nombre. Ces évolutions apparaissent dès la phase chronique et conduisent à la transformation aiguë ou envahissante des leucémies.

2° la constance du Ph¹ dans les LMC typiques, ce qui permet d'accorder à cette anomalie une grande valeur diagnostique,

3° l'apparition d'anomalies caryotypiques dans certaines hémopathies primitivement non malignes, ce qui pose le problème du rôle des aberrations chromosomiques dans la transformation maligne de ces affections,

4° l'existence d'anomalies chromosomiques semblables dans des hémopathies différentes. Ces anomalies concernent surtout les groupes C, D, E, et G,

5° l'impossibilité à l'heure actuelle de relier un type de leucémie, en dehors de la LMC, à une anomalie chromosomique spécifique,

6° la survenue de remaniements chromosomiques caractéristiques au cours de la LMC, tels que :

- a) la duplication et triplication du Ph¹,
- b) la perte du chromosome Y dans le clone leucémique de sujets du sexe masculin,
- c) la formation d'un isochromosome pour le bras long d'un 17,

7° l'absence apparente d'anomalies caryotypiques au cours de certains cas de leucémie. Ce fait pose un problème particulier il peut, ou bien refléter la réalité, ou bien être le résultat d'une sélection défavorable aux cellules leucémiques dans les cultures. De même, l'existence de mutations géniques ou de remaniements chromosomiques non visibles au microscope optique ne peut pas non plus être exclue.

Les mécanismes responsables de l'évolution caryotypique et la signification de ce processus restent encore à élucider.

b) Mécanismes

Les mécanismes qui conduisent à l'évolution du caryotype ne sont pas connus avec précision. Diverses hypothèses ont été émises afin d'expliquer la survenue des remaniements observés (107, 168).

L'acquisition et la duplication de chromosomes surnuméraires peut être le résultat de deux processus : la non-disjonction ou l'endoréduplication sélective.

L'existence de cellules complémentaires, sans le chromosome en cause, serait en faveur d'une non-disjonction (255). Ces cellules ne semblent toutefois pas avoir été retrouvées dans l'ensemble des observations de la littérature, ni dans les évolutions que nous avons décrites (sauf dans les évolutions caractérisées par un marqueur médiocentrique, qui représentent un cas particulier, ne faisant pas intervenir une non-disjonction). Ce fait peut être attribué pourtant au jeu de la sélection.

L'endoréduplication sélective, définie par Lejeune

comme le résultat d'une double "réplication" d'un chromosome, peut expliquer l'acquisition de chromosomes surnuméraires en l'absence de cellules complémentaires. Diverses observations font état de la présence dans des cellules normales ou malignes, d'un seul chromosome surnuméraire étroitement aligné avec son homologue et semblent en accord avec cette hypothèse (130, 170, 217). Nous avons observé l'endoréduplication d'un chromosome D surnuméraire dans un cas de myélome multiple (108).

La polyploïdisation des cellules néoplasiques est un phénomène remarquable, fréquent dans les tumeurs solides et dans les leucémies aiguës (107, 168). Nombreuses publications font état en effet, du remplacement des lignées anormales diplo-ou pseudodiploïdes par des cellules qui tendent à la polyploïdisation, surtout dans les stades avancés de l'invasion maligne (242). Souvent deux lignées cellulaires sont observées simultanément : 1° une lignée diploïde normale et une lignée parapolyloïde comportant des marqueurs ou des chromosomes surnuméraires (242), 2° une lignée aneuploïde et une lignée pseudopolyploïde (30, 251). Deux mécanismes ont été suggérés pour atteindre un nombre tetra — ou paratetraploïde de chromosomes ; le premier fait intervenir une endomitose (diploïdie — tetraploïdie — paratetraploïdie), et le deuxième des acquisitions successives de chromosomes surnuméraires (diploïdie — hyperploïdie — tetraploïdie — paratetraploïdie). La première voie semble la plus probable dans l'évolution des tumeurs solides et la deuxième semble caractériser les leucémies (122). La fusion cellulaire pourrait également expliquer la polyploïdisation (122, 282).

La perte de chromosomes, quant à elle, peut aussi s'expliquer par une non-disjonction, mais cela pose de nouveau le problème de l'existence de cellules complémentaires que l'on ne retrouve pas. Un autre processus, ne nécessitant pas l'apparition de telles cellules, serait la perte de chromosomes "trainards" (laggng chromosomes), lors de la migration anaphasique.

Il faut signaler toutefois, que la perte de chromosomes associée à l'acquisition d'autres chromosomes surnuméraires, n'exclue pas la possibilité d'un remaniement de structure donnant naissance à des chromosomes d'aspect apparemment normal. Par exemple, la translocation réciproque t(D,G) peut conduire à la formation d'un chromosome semblable à un C. C'est ainsi que l'absence d'un D et d'un G, en présence d'un C surnuméraire peut ne pas nécessairement représenter la perte de matériel chromosomique.

c) Signification de l'évolution caryotypique.

Tout d'abord, l'ensemble de faits qui viennent d'être décrits permet d'exclure un événement fortuit.

L'existence d'évolutions clonales dans plusieurs cas non traités, permet également d'exclure le rôle du traitement comme facteur déterminant. Bien que celui-ci

puisse, par un mécanisme de sélection, favoriser la prédominance de certains clones au cours de l'évolution.

Les processus évolutifs du caryotype peuvent représenter un phénomène actif conduisant à l'acquisition de potentialités nouvelles par la cellule et responsable de l'acutisation des néoplasies. La coïncidence de remaniements chromosomiques surajoutés au Ph¹ et d'une transformation aiguë des LMC, serait en faveur de cette hypothèse.

La raison d'être de plusieurs modèles d'évolution chromosomique, n'est pas évident *à priori*. Cependant, certains faits suggèrent que ces modèles pourraient être liés à des caractéristiques particulières cliniques et biologiques de la leucémie. C'est le cas notamment du modèle faisant intervenir la perte G,Y et associé à une évolution prolongée (103). Il est certain que maintenant il devient nécessaire de chercher à mettre en évidence pour chaque modèle chromosomique d'évolution clonale, un ou plusieurs caractères cliniques propres.

Les évolutions clonales suggèrent la recherche d'un équilibre nouveau par la cellule, régi probablement par des lois métaboliques. D'après Lejeune (168), l'acquisition d'un chromosome surnuméraire peut entraîner, par exemple, la triplication d'un gène et par conséquent du taux d'un enzyme donné. Cela entraîne la triplication d'un autre chromosome, donc du taux d'un autre enzyme, afin de rétablir l'équilibre d'une voie métabolique commune. La démonstration récente d'une dépendance des cellules du lymphome du chien vis-à-vis de l'arginine, vient à l'appui de l'hypothèse de l'intervention de phénomènes métaboliques dans les évolutions malignes (203).

Des lois immunologiques pourraient également régir les processus évolutifs. L'observation de changements de groupes sanguins, se produisant dans le sens d'un affaiblissement ou d'une perte antigénique, semble confirmer l'existence de "voies interdites" d'évolution (236).

Enfin, une autre loi proposée par Lejeune pour expliquer les évolutions clonales est la nécessité de "variants communs" (171). Le Ph¹ en est le meilleur exemple, mais d'autres remaniements chromosomiques de structure et de nombre pourraient jouer le même rôle. Responsables de l'initiation d'une néoplasie, ils se maintiendraient inchangés au cours de l'évolution et pourraient être spécifiques pour chaque type de tumeur.

3° THÉORIE GÉNÉRALE DE LA CARCINOGENÈSE

A) RÔLE DES FACTEURS EXTERNES ET INTERNES DANS LA PRODUCTION DES REMANIEMENTS CHROMOSOMIQUES

On connaît depuis longtemps l'existence de facteurs carcinogènes, ce sont : les rayonnements, certaines

substances chimiques, certains virus. Ces facteurs sont également susceptibles de provoquer des remaniements chromosomiques. Inversement, on connaît maintenant un grand nombre de facteurs qui sont producteurs de remaniements chromosomiques et parmi lesquels certains sont carcinogènes.

L'ensemble de ces facteurs peut être réuni en deux groupes en vue de l'analyse de leurs effets chromosomiques.

Facteurs externes :

- a) rayonnements
- b) substance chimique
- c) virus

Facteurs internes :

- d) interaction chromosomique
- e) facteurs géniques
- f) facteurs immunologiques
- g) prolifération cellulaire intense
- h) vieillissement cellulaire
- i) fonds permanent de remaniements

Facteurs externes

a) Rayonnements.

L'induction de remaniements chromosomiques par les rayonnements ionisants (rayons X, γ , radioisotopes) a été démontrée *in vivo* et *in vitro*.

Les observations *in vivo* concernent des sujets ayant été irradiés, soit accidentellement, soit dans un but diagnostic ou thérapeutique et même dans un but expérimental (19, 37, 189, 274, 26). L'étude cytogénétique des sujets irradiés a été entreprise surtout après constatation de l'existence de leucémies radioinduites (47). L'examen caryotypique a été effectué à des périodes différentes, depuis quelques heures, jusqu'à 20 ans après l'irradiation.

Les observations *in vitro* ont porté sur des cellules épithélioïdes, fibroblastiques, médullaires et sanguines, irradiées à des stades divers de leur cycle (98, 189, 274).

Il existe une analogie entre les anomalies chromosomiques observées *in vivo* et *in vitro*. Ces anomalies ont été réunies en deux groupes, selon qu'elles manifestent un caractère instable ou stable. Les premières, plus fréquentes, disparaissent rapidement à mesure que les cellules se divisent, elles comprennent : des cassures chromatidiennes ou chromosomiques, des chromosomes acentriques, dicentriques etc. Les remaniements stables, moins nombreux, persistent lors de la prolifération cellulaire et peuvent donner naissance à des clones anormaux (63, 274). Les aberrations de ce type résultent de remaniements tels que translocations, inversions etc.

Les rayonnements ne semblent pas produire des anomalies spécifiques, ni pour un groupe donné, ni au niveau d'un site particulier le long d'un chromosome. Des remaniements numériques ont été également observés après irradiation, ils conduisent surtout à la formation de cellules hypodiploïdes, moins fréquemment à celle de cellules hyperdiploïdes.

Il faut insister sur l'apparition du Ph¹ chez des sujets ayant subi une irradiation avant la survenue d'une LMC (11, 63, 85, 144) et l'absence de ce marqueur chez des individus irradiés non leucémiques.

b) Produits chimiques.

L'information concernant la production d'anomalies caryotypiques par des substances chimiques, a été apportée principalement par les études des agents antimitotiques (24, 56). Ces agents, très nombreux et variés, comprennent entre autres : des carbamates, des poisons respiratoires, des agents alkylants, quelques quinones, certains alcaloïdes, différents antibiotiques, des analogues des acides aminés, des vitamines et des bases puriques et pyrimidiques.

Lors des premiers travaux, on tenta de réaliser une classification tendant à grouper ces agents selon leur mode d'action, en : a) inhibiteurs de l'entrée en prophase (action mitodépressive), b) inhibiteurs du fonctionnement fusorial (action mitoclasique), c) inducteurs d'aberrations chromosomiques (action chromatoclasique) (56). Mais actuellement on s'accorde à accepter qu'il existe une diversité dans les effets de chacun de ces produits, non seulement en ce qui concerne leur site d'action, mais également en ce qui concerne le stade du cycle cellulaire où se produit leur action. Aux concentrations actives les plus faibles, une substance donnée peut induire la diminution de l'index mitotique, puis, avec des doses plus élevées, elle peut provoquer des anomalies chromosomiques. Finalement, à des concentrations plus fortes, elle peut entraîner l'arrêt de l'entrée en mitose et même la mort cellulaire.

Des études approfondies sur certains produits chimiques ont mis en évidence des affinités particulières, surtout en ce qui concerne leur site d'action sur les chromosomes. Ces études ont porté sur des sujets traités par chimiothérapie au cours d'une néoplasie et, plus particulièrement, sur des leucocytes sanguins soumis à l'action de produits chimiques *in vitro*.

Parmi les effets les plus remarquables de ces substances on peut citer les cassures, l'accentuation des constriction secondaires, la despiralisation de chromosomes, la séparation précoce des centromères, la fragmentation excessive des chromosomes (18, 46, 60, 137).

Un autre phénomène de grand intérêt est l'association entre chromosomes, homologues ou hétérologues, conduisant à la formation de figures tri-,tetra-, ou multiradiales qui évoquent les images d'"appariement" méiotique. Ces configurations ont été observées dans des leucocytes sanguins sous l'effet de divers antibiotiques (43, 112). La Mitomycine C, notamment, semble produire des échanges chromatidiens fréquents entre chromosomes homologues des paires 1 et 9 (44). Les associations d'échanges s'effectuent apparemment au niveau des régions hétérochromatiques des constriction secondaires, ou au niveau des satellites des

chromosomes D et G quand ceux-ci interviennent dans la formation de figures multiradiales.

L'existence de figures tetraradiales, faisant intervenir deux chromosomes homologues, dans des cellules soumises à divers traitements, ainsi que dans des cellules normales et malignes non traitées, soulève le problème d'un appariement somatique chez l'homme (87, 279). L'importance génétique d'un tel phénomène mérite d'approfondir l'étude des facteurs qui le favorisent.

Finalement, un autre effet fréquemment observé est l'induction d'une polyploïdisation. Des substances diverses, telles que les moutardes azotées, le Mercaptopurine, la 6-Mercaptopurine etc., utilisées dans la thérapie anticancéreuse, produisent cet effet (30, 191).

c) Virus.

Les études de l'action des virus sur les chromosomes ont été effectuées *in vivo* et *in vitro*. Ces virus comprennent les virus de la rougeole, de la rubéole, du vaccin de la fièvre jaune et de nombreux virus oncogènes (31, 193, 194).

Les résultats de ces études sont contradictoires, car pour un même virus, les observations concluent, soit à un effet inducteur d'aberrations chromosomiques, soit à l'absence d'anomalie. Certains auteurs tentent d'expliquer ces discordances en suggérant l'existence d'un ou de plusieurs facteurs adjuvants nécessaires pour que l'action du virus sur le chromosome se manifeste (194).

L'analyse des observations montre surtout trois types d'anomalies chromosomiques. Le premier et le plus fréquent est la cassure chromatidienne. Le second est la "pulvérisation" chromosomique. Le troisième est la fusion cellulaire accompagnée de mitoses anormales. D'autres remaniements chromosomiques, secondaires à l'apparition de cassures, comme les configurations d'échange ou les chromosomes dicentriques, ont une fréquence moindre.

Des anomalies numériques ont été observées surtout après infection de cultures cellulaires par le virus SV40 (188, 249). Elles résultent notamment de la perte de chromosomes D et G lesquels participent à la formation du nucléole.

Facteurs internes.

d) Interaction chromosomique.

L'existence chez l'homme d'une interaction chromosomique, comparable à celle retrouvée chez d'autres organismes, a été suggérée par quelques observations remarquables (voir 22 et 186 p. rev.). Ces observations font état de l'association, dans une même famille ou chez le même individu, de plusieurs remaniements chromosomiques (143). L'apparition successive d'aberrations chromosomiques peut être expliquée par une non-disjonction, favorisée par l'existence d'une première anomalie chromosomique (96, 99).

Une constatation, non moins intéressante, a été celle

de la survenue fréquente d'une néoplasie dans des familles caractérisées par des remaniements chromosomiques divers et, chez les individus porteurs d'un caryotype anormal (22, 58, 182, 186, 221, 263). C'est le cas, notamment, des trisomies 21, chez lesquels la fréquence de leucémie est vingt fois plus élevée que chez les sujets normaux du même âge (258).

Diverses observations décrivent d'autre part, soit l'association d'affections malignes et d'anomalies congénitales d'origine génique, soit l'association de plusieurs néoplasies dans une même famille ou chez un même sujet (58, 116, 117, 178, 221). Ces observations mettent en évidence l'influence de facteurs géniques dans l'apparition de processus malins.

e) Facteurs géniques.

Dans deux maladies héréditaires, sous contrôle d'un gène récessif autosomique, on a mis en évidence une fréquence anormale de remaniements chromosomiques et une tendance à la malignité (88, 89, 106, 246). Il s'agit du syndrome de Bloom et de l'anémie de Fanconi.

L'examen cytogénétique effectué sur des cellules fibroblastiques, médullaires et sanguines, a révélé un nombre important d'aberrations chromosomiques. Elles consistent essentiellement en : cassures, configurations d'échange entre chromosomes homologues et hétérologues, fragments acentriques, chromosomes dicentriques, en anneau etc. Le mécanisme de production de telles anomalies n'a pas encore été démontré. Mais il a été suggéré qu'un désordre métabolique pourrait être responsable de l'instabilité chromosomique ou bien qu'un facteur sous contrôle génique pourrait affecter les lysosomes, dont les enzymes, ADNase en particulier, provoqueraient les lésions chromosomiques (106). L'observation des mêmes anomalies chez plusieurs parents sains d'un enfant malformé, porteur d'une translocation et atteint de leucémie, a fait penser à l'existence d'un facteur semblable sous contrôle génique (288).

Dans une autre maladie génique, le Xeroderma pigmentosum, une culture de fibroblastes a montré la présence dans quelques métaphases, d'un chromosome F ayant un degré de contraction très différent de celui des autres chromosomes de la même mitose (109). Cette anomalie a été considérée comme une asynchronie anormale, du chromosome F au cours du cycle mitotique. Deux problèmes ont été posés, d'une part celui de la possibilité d'un contrôle génique de cette asynchronie et, d'autre part, celui du lien entre l'anomalie chromosomique et la transformation maligne de cette affection.

f) Facteurs immunologiques.

Diverses observations font état de l'association entre une aberration chromosomique constitutionnelle et une maladie auto-immunitaire, la thyroïdite de Hashimoto (voir 72 p. rev.). Il s'agit de cas de syndrome de Turner comportant un isochromosome X ou un caryotype

45,X, des cas de syndrome de Klinefelter (47,XXY ou 48,XXXY) et des cas de trisomie 21.

L'étude des familles des trisomies 21 a révélé dans un premier temps la présence fréquente d'auto-anticorps thyroïdiens, chez les mères de ces individus. Ultérieurement, des expériences sur des cultures de fibroblastes normaux ont montré l'induction d'aberrations chromosomiques, par des extraits lymphocytaires allogéniques provenant de ces femmes. Ces anomalies consistent notamment en : cassures, configurations d'échange et une hyperdiploïdie.

Enfin, la survenue fréquente d'un processus malin, chez des sujets atteints d'une carence immunitaire congénitale, attire également l'attention sur l'association entre une maladie héréditaire avec une déficience immunologique et la prédisposition aux néoplasies (186).

g) Prolifération cellulaire intense.

Les tissus doués d'une prolifération intense révèlent une association entre la dégénérescence cellulaire qui arrête cette prolifération et l'apparition d'aberrations chromosomiques. Ces aberrations, survenues probablement par hasard, au cours de la division cellulaire active, semblent jouer un rôle important dans les processus de différenciation. Les anomalies chromosomiques, tolérées tant que le génome nécessaire à la réplication est intact, seraient éliminées dès que des demandes métaboliques spéciales s'imposeraient à la cellule (79).

h) Vieillesse cellulaire.

Les cultures cellulaires *in vitro* semblent montrer une correspondance entre le vieillissement cellulaire et l'apparition de remaniements chromosomiques. Les observations sur des cultures de fibroblastes révèlent notamment, après quelques mois de culture, des anomalies anaphasiques dont la fréquence augmente avec l'âge (133). Cette association entre vieillissement cellulaire et anomalies chromosomiques paraît confirmée également *in vivo*. En effet, les sujets âgés dans la population normale, montrent une augmentation de l'aneuploïdie en relation directe avec l'âge. Cette aneuploïdie, plus importante chez les femmes, résulte surtout de la perte des chromosomes sexuels (51, 139).

i) Fonds permanent de remaniements

Un autre concept est celui du fonds permanent de remaniements chromosomiques démontré dans les cellules somatiques normales. Il semble, en effet, que des anomalies chromosomiques surviennent spontanément dans les cellules normales en division. La fréquence approximative d'apparition d'un chromosome remanié dans des leucocytes sanguins par exemple, a été estimée de l'ordre d'un pour dix mille cellules (111). Il est cependant difficile de démontrer, sans conteste, le caractère spontané de ces anomalies, en particulier du fait du fonds permanent d'irradiation.

Ces observations montrent que des anomalies chromosomiques de structure et peut-être de nombre,

comparables à celles observées au cours des néoplasies, peuvent survenir dans les cellules normales. Cette notion, ainsi que l'ensemble des données résumées précédemment, ont permis d'envisager une théorie générale de la carcinogénèse (113).

B) THÉORIE GÉNÉRALE

La production de remaniements chromosomiques dans les cellules somatiques normales, peut résulter selon cette théorie, de l'action de facteurs externes et internes, ou même être spontanée. La fréquence et le degré de spécificité de ces remaniements dépendent du facteur en cause. Dans la population cellulaire normale, les cellules anormales sont éliminées par le jeu de la sélection. Cependant, dans certaines conditions favorables, une cellule anormale peut donner naissance à un clone, non nécessairement immédiatement malin, comme dans le cas de l'anémie sidérolastique idiopathique et des affections préleucémiques (105, 145,

157). Sous l'effet de pressions sélectives, le caryotype du clone aberrant va évoluer suivant certains modèles qui font intervenir des pertes ou des acquisitions successives de chromosomes et des remaniements de structure. Cette progression d'anomalies caryotypiques aura comme conséquence l'invasion de l'individu par des clones sévèrement remaniés qui entraîneront la mort.

Bien qu'il n'existe pas de preuve formelle en faveur de cette théorie, elle offre la possibilité de lier entre eux les facteurs carcinogènes, les aberrations chromosomiques et la carcinogénèse. Elle explique d'autre part la plupart des faits observés.

Enfin, elle peut être soumise à des tests : par exemple la découverte de nouveaux facteurs inducteurs d'aberrations chromosomiques, externes ou internes, devra s'accompagner de la mise en évidence de leur pouvoir carcinogène. Inversement, tout facteur carcinogène devra être également inducteur d'aberrations chromosomiques.

RÉSUMÉ

Une étude cytogénétique a été effectuée chez 171 sujets atteints d'hémopathies malignes et non malignes :

- 100 avec leucémie myéloïde chronique
 - 5 avec autres leucémies chroniques et subaiguës
 - 29 avec leucémie aiguë
 - 15 avec divers syndromes myéloprolifératifs
 - 10 avec gammopathies
 - 12 avec anémie sidérolastique idiopathique acquise

Dans la plupart des cas, l'examen chromosomique a été réalisé à partir de la moelle et du sang. Les données caryotypiques, cliniques et hématologiques sont fournies pour chaque malade.

L'analyse caryotypique a révélé des anomalies chromosomiques constantes chez 116 malades.

Les aberrations chromosomiques observées sont compatibles avec l'hypothèse d'évolutions caryotypiques obéissant à des modèles précis faisant intervenir :

- 1° un ou plusieurs remaniements de structure,
- 2° l'acquisition de chromosomes surnuméraires,
- 3° la perte et acquisition de chromosomes,
- 4° des remaniements de structure et de nombre.

Modèle 1 : Remaniements de structure.

a) Le Ph^1 , résultat de la délétion partielle du bras long d'un G, est l'exemple le plus caractéristique du modèle 1. Cette anomalie a été observée chez tous

les 100 malades atteints de leucémie myéloïde chronique ce qui confirme l'importance du Ph^1 comme argument diagnostique.

Ce groupe de malades est constitué par 37 femmes et 63 hommes, âgés de 11 à 73 ans. Le premier examen caryotypique a eu lieu, chez 83 sujets, au cours de la phase chronique et, chez 17 autres, lors de la transformation aiguë. Dans 42 cas, l'étude a été entreprise avant traitement, dans 10 cas avant et après, dans 48 cas après une période variable de traitement. Le Ph^1 a été observé dans la totalité des cultures médullaires et dans 52 cultures de leucocytes sanguins (sur 57).

1° Chez 73 malades le Ph^1 est la seule anomalie constante.

2° Chez 27 malades le Ph^1 est associé à d'autres remaniements. Parmi ces malades, 10 se trouvaient en phase chronique (3 non traités) et 17 en phase aiguë.

L'existence de plusieurs lignées cellulaires comportant des anomalies chromosomiques communes, a permis de reconstruire chez presque tous les individus de ce groupe, l'évolution caryotypique subie par le clone leucémique.

b) Une anomalie comparable au Ph^1 , à savoir la délétion partielle d'un bras d'un F, a été décelée dans la moelle de trois malades atteints d'anémie sidérolastique idiopathique acquise et de deux malades

atteints de leucémie myéloblastique aiguë avec sidéroblastose. Ces derniers avaient d'autres anomalies compatibles avec le modèle 4 d'évolution caryotypique (cas n° 119, n° 120). Dans deux cas d'anémie sidéroblastique (n° 163, 164) un petit nombre de cellules comportaient le chromosome amputé ; dans un troisième (n° 171) ce chromosome a été observé dans 47 % des cellules, dont deux tétraploïdes. Trois autres malades atteints d'anémie sidéroblastique étaient porteurs d'un F anormal, résultat probablement d'une inversion péri-centrique (cas n° 165, 166, 167).

L'existence d'un F anormal dans l'anémie sidéroblastique pose deux problèmes, d'une part celui du lien entre l'anomalie chromosomique et le trouble du mouvement intracellulaire du fer, et d'autre part, celui du rôle éventuel du chromosome anormal dans la transformation maligne des anémies sidéroblastiques.

c) Un autre exemple de remaniement de structure a été observé chez un malade atteint de leucémie myéloblastique aiguë (cas n° 116). Ce malade comportait deux chromosomes 3 remaniés, l'un d'eux ressemble à un 2 et l'autre apparaît comme un submétacentrique de la taille d'un B.

d) Un des exemples d'évolution caryotypique, caractéristique de la leucémie myéloïde chronique, est la duplication et triplication du Ph¹. Nous avons observé la duplication du Ph¹ chez 7 malades atteints de leucémie myéloïde chronique ; chez six d'entre eux elle s'accompagnait d'autres remaniements chromosomiques (cas n° 14, 18, 25, 90, 91, 98, 100).

e) Un chromosome en anneau, à l'état mono, di et trisomique, a été décelé chez un malade atteint de leucémie myéloblastique aiguë (cas n° 117). Les cellules qui le comportaient étaient hyperdiploïdes et l'origine du remaniement n'a pu être déterminé.

f) Dans un cas de leucémie myéloïde chronique (n° 1) étudié pour la première fois avant traitement, puis après un an d'évolution, une anomalie nouvelle est venue s'associer au Ph¹. Il s'agit d'un chromosome en anneau, issu probablement d'un C.

g) Un chromosome dicentrique, résultat probablement d'une translocation t(F,C), a été observé dans des cellules hypodiploïdes et hypotétraploïdes, chez un sujet atteint de leucémie myéloïde chronique porteur du Ph¹ (cas n° 15).

h) Enfin, chez un malade atteint de leucémie myéloïde chronique (cas n° 35) nous avons observé, lors d'un premier examen, un clone majoritaire caractérisé par le Ph¹, la perte d'un 17 et l'acquisition d'un marqueur médiocentrique (voir modèle 4). Un deuxième examen, à 4 mois d'intervalle, a révélé un clone dominant avec le Ph¹ et un remaniement d'un 2.

Modèle 2 : Acquisition de chromosomes surnuméraires.

a) Un clone porteur d'un chromosome C surnuméraire a été mis en évidence dans deux cas de leucémie

aiguë. Il s'agit d'une leucémie myéloblastique (cas n° 118) et d'une leucémie à promyelocytes (cas n° 123).

b) Un chromosome G surnuméraire a été retrouvé, lors de deux examens, dans un cas de leucémie myélomonocytaire subaiguë (cas n° 104).

Modèle 3 : Perte et acquisition de chromosomes.

a) Chez une malade atteinte de leucémie myéloblastique aiguë (cas n° 121) l'évolution caryotypique faisait intervenir la perte d'un C et d'un G et l'acquisition d'un D et d'un 17-18 surnuméraires.

b) Chez un sujet atteint de splénomégalie myéloïde (cas n° 141), la perte d'un D apparaissait associée à l'acquisition d'un 3 surnuméraire.

Modèle 4 : Remaniements de structure et de nombre.

a) Chez un malade atteint de myélosclérose (cas n° 142) nous avons décelé un clone 46,XY,Dq-,C-,16+.

b) Un des exemples le plus remarquables du modèle 4, est celui observé dans un groupe de malades du sexe masculin atteints de leucémie myéloïde chronique, chez lesquels on a constaté la perte du chromosome Y dans le clone porteur du Ph¹. Ces malades semblent caractérisés par une évolution longue et par une fertilité réduite (voir 103). Nous avons constaté la perte d'un petit acrocentrique, probablement l'Y, chez deux malades atteints de leucémie myéloïde chronique. L'un père d'une fille normale, a été examiné dès le début de la maladie avant tout traitement (cas n° 16). Le deuxième (cas n° 24) légèrement débile mental, était atteint de leucémie depuis 10 ans et présentait une azoospermie. Ces deux malades étaient caractérisés par une hyperleucocytose faible, par rapport à celle normalement observée dans la leucémie myéloïde chronique et par l'absence de splénomégalie.

c) L'acquisition d'un C surnuméraire associée au Ph¹ semble être une anomalie fréquente au cours de la leucémie myéloïde chronique. Nous l'avons observée chez quatre malades (cas n° 30, 31, 89). Chez l'un d'eux on notait également la duplication du Ph¹ (cas n° 18). Chez 10 autres sujets atteints de leucémie myéloïde chronique, porteurs du Ph¹, un ou plusieurs C surnuméraires étaient associés à d'autres remaniements chromosomiques (cas n° 25, n° 33, n° 45, n° 90, n° 92, n° 96, n° 97, n° 98, n° 99, n° 100).

d) L'acquisition progressive de plusieurs chromosomes surnuméraires, suivie de leur duplication successive, représente l'un des modes principaux d'évolution caryotypique. Nous avons étudié deux exemples caractéristiques de cette forme d'évolution chez deux malades atteints de leucémie myéloïde chronique.

Chez la malade n° 90, nous avons observé une hyperploïdie comprise entre 47 et 51 chromosomes, avec un mode à 49. L'évolution caryotypique semble suivre deux voies : l'une conduit à la duplication et la triplication du Ph¹, l'autre à la duplication du Ph¹, associée à l'acquisition et duplication d'un 16 et d'un C surnuméraire.

Chez la malade n° 91 nous avons observé également une hyperploïdie comprise entre 47 et 74 chromosomes, avec un mode à 49. Tous les types cellulaires intermédiaires entre un clone à 47 et un clone à 52 chromosomes, ont été retrouvés. Diverses voies semblaient exister pour parvenir à : la duplication du Ph^1 , l'acquisition d'un G et l'acquisition et duplication d'un 18 et d'un 19 surnuméraires.

e) La perte de chromosomes associée à l'acquisition de chromosomes surnuméraires, normaux ou remaniés, a été mise en évidence chez plusieurs malades atteints de leucémie myéloïde chronique porteurs du Ph^1 .

Chez le malade n° 19, un premier examen au cours de la phase chronique a révélé le Ph^1 comme seule anomalie. Six mois plus tard, lors de la transformation aiguë, on notait un clone majoritaire associant le Ph^1 , la perte d'un G, ou de l'Y, la perte d'un C et l'acquisition d'un D et d'un 16 surnuméraires.

La malade n° 81 comportait un clone caractérisé par : le Ph^1 , un grand marqueur télacentrique (? Bp-) à l'état mono et disomique, l'acquisition d'un A et de deux marqueurs surnuméraires et par la perte d'un 16, d'un 17 et d'un G.

Enfin, une forme d'évolution qui prend une importance particulière à l'intérieur de ce modèle est celle observée chez 13 malades atteints de LMC. Il s'agit de 11 hommes et 2 femmes, caractérisés par trois "variants communs" : le Ph^1 , la perte d'un 17 et l'acquisition d'un marqueur médiocentrique de la taille d'un C (cas n° 25, 33, 35, 45, 96, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100).

Chez 10 malades, l'examen a été effectué au cours de la transformation aiguë et chez trois autres, pendant la phase chronique. Un malade porteur d'une translocation $t(\text{Dq}, 2p+)$, avait des antécédents d'irradiation (n° 98), deux malades ont reçu une radiothérapie pour leur leucémie (n° 95, 97) et tous faisaient l'objet d'une chimiothérapie lors du prélèvement.

L'analyse caryotypique a montré chez la plupart des malades une lignée caractérisée par le Ph^1 , la perte d'un 17 et l'acquisition d'un marqueur médiocentrique. L'association constante entre la perte d'un 17 et l'acquisition du chromosome médiocentrique, ainsi que les mesures de bras de chacun de ces chromosomes, semble compatible avec l'hypothèse d'un isochromosome 17. En dehors de ces anomalies communes à tous les malades, on note chez certains d'entre eux, des types cellulaires avec des caryotypes qui suggèrent de nouveaux stades d'évolution. Ces stades font intervenir soit : la perte successive de chromosomes 17-18, soit des acquisitions progressives de chromosomes C, parfois de chromosomes D et G, y compris le Ph^1 . Un fait remarquable est l'apparente stabilité du marqueur qui, dans aucun cas, n'a subi de duplication.

†

Dans leur ensemble nos observations s'accordent bien

avec celles de la littérature. Elles ont mis en évidence ou confirmé :

1° l'existence d'évolutions caryotypiques faisant intervenir des remaniements de structure et de nombre. Ces évolutions apparaissent dès la phase chronique et conduisent à la transformation aiguë ou envahissante des leucémies,

2° la constance du Ph^1 dans les leucémies myéloïdes chroniques typiques, ce qui permet d'accorder à cette anomalie une grande valeur diagnostique,

3° l'apparition d'anomalies caryotypiques dans certaines hémopathies primitivement non malignes, ce qui pose le problème du rôle des aberrations chromosomiques dans la transformation maligne de ces affections,

4° l'existence d'anomalies chromosomiques semblables dans des hémopathies différentes. Ces anomalies concernent surtout les groupes C, D, E, et G,

5° l'impossibilité à l'heure actuelle de relier un type de leucémie, en dehors de la LMC, à une anomalie chromosomique spécifique,

6° la survenue de remaniements chromosomiques caractéristiques au cours de la LMC, tels que :

a) la duplication et triplification du Ph^1 ,

b) la perte du chromosome Y dans le clone leucémique de sujets de sexe masculin. Ceux-ci semblent caractérisés par : une évolution longue de la leucémie, une hyperleucocytose modérée, l'absence de splénomégalie et probablement une fécondité réduite,

c) l'isochromosome du bras long d'un 17. Ce type d'anomalie paraît survenir fréquemment au cours de l'évolution caryotypique des leucémies myéloïdes chroniques. Nous l'avons observé en effet, dans la moitié environ des cas ayant subi des remaniements nouveaux associés au Ph^1 . D'autres observations de la littérature semblent compatibles avec cette hypothèse (67, 210, 259),

7° l'absence apparente d'anomalie caryotypique au cours de certains cas de leucémie. Ce fait pose un problème particulier il peut, ou bien refléter la réalité, ou bien être le résultat d'une sélection défavorable aux cellules leucémiques dans les cultures. De même, l'existence de mutations géniques ou de remaniements chromosomiques non visibles au microscope optique ne peut pas non plus être exclue.

†

Les mécanismes responsables de l'évolution caryotypique et la signification de ce processus restent encore à élucider.

Les mécanismes responsables de l'évolution du caryotype les plus probables paraissent être : l'endoré-duplication sélective de chromosomes normaux ou remaniés, plutôt que la non-disjonction, la perte de chromosomes "trainards", et la polyploïdisation par acquisitions successives ou par endomitose.

Quant à la signification des processus évolutifs, le caractère stéréotypé des changements chromosomiques au cours des évolutions clonales semble exclure un évènement fortuit. Le traitement pourrait jouer un rôle dans la prédominance de certains clones, par le jeu de la sélection, mais il ne paraît jouer un rôle déterminant.

Ces évolutions représentent probablement, la recherche d'un équilibre nouveau par la cellule. Elles seraient gouvernées par certaines lois, probablement métaboliques et immunologiques. En définitive, les évolutions caryotypiques semblent être des processus actifs responsables de la transformation aiguë des hémopathies.

†

L'étude des travaux concernant les facteurs carcinogènes, ainsi que les résultats de nos observations conduisent à discuter la théorie chromosomique de la carcinogénèse.

Selon cette théorie la production de remaniements chromosomiques dans les cellules somatiques normales, peut résulter de l'action de facteurs externes (radiations, substances chimiques, virus) et internes (interaction chromosomique, facteurs géniques, facteurs immuno-

logiques, prolifération cellulaire intense, vieillissement cellulaire), ou même être spontanée. Dans la population cellulaire normale les cellules remaniées sont éliminées par le jeu de la sélection. Cependant, dans certaines conditions favorables, une cellule anormale peut donner naissance à un clone, non nécessairement immédiatement malin, comme dans le cas de l'anémie sidéroblastique et des affections préleucémiques. Le caryotype du clone aberrant va évoluer suivant certains modèles, sous l'effet de pressions sélectives, et la progression d'anomalies chromosomiques aura comme conséquence l'invasion de l'individu par des clones sévèrement remaniés qui entraîneront la mort.

Cette théorie, bien qu'elle ne soit prouvée formellement, offre la possibilité de lier entre eux les facteurs carcinogènes, les aberrations chromosomiques et la carcinogénèse. Elle peut d'autre part, être soumise à des tests : par exemple la découverte de nouveaux facteurs inducteurs d'aberrations chromosomiques, externes ou internes, devra s'accompagner de la mise en évidence de leur pouvoir carcinogène. Inversement, tout facteur carcinogène devra être également inducteur d'aberrations chromosomiques.

SUMMARY

Cytogenetic studies were performed on 171 patients with malignant and non-malignant hemopathies :

- 100 with chronic myeloid leukemia
 - 5 with other chronic and subacute leukemias
 - 29 with acute leukemia
 - 15 with other myeloproliferative syndromes
 - 10 with gammopathies
 - 12 with acquired idiopathic sideroblastic anaemia

In most cases, the studies were performed on both blood and bone marrow samples. Cytogenetic, clinical and hematological data are given for each patient.

Chromosome aberrations were found in 116 patients.

The observed chromosome aberrations are compatible with the hypothesis of karyotypic evolutions which obey precise models resulting from :

- 1° one or several structural rearrangements,
- 2° the acquisition of chromosomes,
- 3° the loss and acquisition of chromosomes,
- 4° rearrangements of structure and of number.

Model 1 : Structural rearrangements

a) The Ph^1 chromosome, produced by partial deletion of the long arm of a G, is the most characteristic example of model 1. This anomaly has been observed in all of the 100 patients with chronic myeloid leukemia, confirming the importance of Ph^1 as a diagnostic argument.

This group of patients contained 37 females and 63 males, aged from 11 to 73 years. The first karyotypic examination was done on 83 patients during the chronic phase and on 17 others during acute transformation. In 42 cases the study was undertaken before treatment, in 10 cases before and after, and in 48 cases after a variable period of treatment. Ph^1 was observed in all of the marrow cultures and in 52 out of 57 cultures of blood leucocytes.

1° Ph^1 was the only constant anomaly found in 73 patients.

2° Ph^1 was associated with other rearrangements in 27 patients. Among these, 10 were in the chronic phase (3 untreated) and 17 in the acute phase.

The existence of several cell lines involving common chromosome anomalies, has permitted the reconstruction of the karyotypic evolutions undergone by the leukemic clones.

b) An anomaly which is comparable to the Ph^1 , namely the partial deletion of one arm of an F (Fp-), was revealed in the marrow of 3 patients with acquired idiopathic sideroblastic anaemia and in two patients with acute myeloblastic leukemia with sideroblastosis. These 2 patients had other chromosome anomalies compatible with model 4 (cases n° 119, n° 120). In 2 cases of acquired idiopathic sideroblastic anaemia (cases n° 163, n° 164) a small number of cells had an Fp-. In a third case (n° 171) the Fp- chromosome was observed in 47 % of the cells, two of which were tetraploid. Three other patients with acquired idiopathic sideroblastic anaemia were carriers of an abnormal F, resulting probably from a pericentric inversion (cases n° 165, n° 166, n° 167) (105).

The existence of an abnormal F in acquired idiopathic sideroblastic anaemia raises two problems, that of the relation between the chromosome anomaly and the disturbance of the intracellular movement of iron, and that of the eventual role of the abnormal chromosome in the malignant transformation of sideroblastic anaemia.

c) Another example of structural alteration was observed in a patient with acute myeloblastic leukemia (case n° 116). This patient demonstrated two modified n° 3 chromosomes, one of them resembling a 2 and the other a submetacentric the size of a B.

d) One of the examples of karyotypic evolution, characteristic of chronic myeloid leukemia, is the duplication and triplication of Ph^1 . The duplication of Ph^1 was observed, as a unique anomaly, in an untreated patient studied during chronic phase (case n° 14). Six other patients with chronic myeloid leukemia demonstrated the duplication of Ph^1 associated with several other chromosome rearrangements (cases n° 18, n° 25, n° 90, n° 91, n° 98, n° 100).

e) A ring chromosome, in the mono, di, and trisomic states, was found in a patient with acute myeloblastic leukemia (case n° 117). The cells which contained this anomaly were hyperdiploid and the origin of the rearrangement could not be determined.

f) In one case of chronic myeloid leukemia (n° 1) first studied before treatment, then a year after, a new anomaly, namely a ring chromosome probably derived from a C, was also present.

g) A dicentric chromosome, probably derived from a translocation t(F,C), was found in hypodiploid and hypotetraploid cells of a patient with chronic myeloid leukemia, carrier of Ph^1 (case n° 15).

h) Finally, in the case of a patient with chronic myeloid leukemia (case n° 35) the first examination showed a predominant clone characterized by Ph^1 ,

the loss of a 17 and the acquisition of a mediocentric marker (see model 4). A second examination, four months later, revealed a dominant clone with Ph^1 and an abnormal chromosome probably resulting from a rearrangement of a 2.

Model 2 : Acquisition of chromosomes

a) A clone which carried a supernumerary C was present in 2 cases of acute leukemia : one acute myeloblastic leukemia (case n° 118), and one acute promyelocytic leukemia (case n° 123).

b) A supernumerary G was found at repeated examinations in a case of myelomonocytic leukemia (case n° 104).

Model 3 : Loss and acquisition of chromosomes

a) In the case of a patient with acute myeloblastic leukemia (case n° 121) the karyotypic evolution resulted from loss of a C and of a G and acquisition of a D and of 17-18.

b) In a case of myeloid splenomegaly, loss of a D was associated with the acquisition of a chromosome resembling a 3.

Model 4 : Numerical and structural rearrangements

a) In the case of a patient with myelosclerosis a 46,XY,Dq-,C-,16+ clone was present (case n° 142).

b) One of the most remarkable examples of model 4 was observed in a group of male patients with chronic myeloid leukemia : loss of the Y chromosome was seen in the clone which carried Ph^1 . These patients seem to be characterized by a prolonged evolution and by reduced fertility (see 103). The loss of a small acrocentric, probably the Y, was certified in two patients with chronic myeloid leukemia. One, the father of a normal girl, was examined from the beginning of the disease, before any treatment (case n° 16). The second, slightly mentally defective, had chronic myeloid leukemia for 10 years. These two patients were characterized by relatively mild hyperleucocytosis and by the absence of splenomegaly. Patient n° 24 was azoospermic.

c) The acquisition of a C associated with Ph^1 seems to be a frequent anomaly in the course of chronic myeloid leukemia. It was observed in 4 patients (cases n° 25, n° 33, n° 45, n° 90, n° 92, n° 96, n° 97, n° 98, n° 99, n° 100).

d) The progressive acquisition of several supernumerary chromosomes followed by their successive duplication, represents one of the most remarkable modes of karyotypic evolutions. Two characteristic examples of this type of evolution were seen in two patients with chronic myeloid leukemia (cases n° 90, n° 91).

In patient n° 90, hyperploidy between 47 and 51 chromosomes with a mode at 49 was present. The karyotypic evolution seemed to follow two paths, one leading to duplication and triplication of Ph^1 , and

the other to the duplication of Ph^1 associated with the acquisition and duplication of a 16 and of a supernumerary C.

In patient n° 91 a hyperploidy between 47 and 74 chromosomes with a mode at 49 was also present. All of the intermediate cellular types, between a clone with 47 chromosomes and a clone with 52 chromosomes were found. Various paths leading to the duplication of Ph^1 , the acquisition of a G and the acquisition and duplication of an 18 and a 19 supernumerary seem to exist.

e) Another example of evolution compatible with model 4 was demonstrated in a patient with chronic myeloid leukemia (case n° 81). It involved an abnormal clone characterized by Ph^1 , partial deletion of the short arm of a B, acquisition of an A and two markers, and by loss of a 16, of a 17 and of a G.

f) Finally, a form of evolution that assumes a particular importance within this model is that observed in the case of 13 patients with chronic myeloid leukemia. Eleven males and two females were characterized by 3 "variants communs" : Ph^1 , loss of a 17-18, and acquisition of a mediocentric marker the size of a C (cases n° 25, n° 33, n° 45, n° 92, n° 93, n° 94, n° 95, n° 96, n° 97, n° 98, n° 99, n° 100).

In 10 patients the study was made during acute transformation, and in three other cases during the chronic phase. One patient, carrier of a translocation $t(\text{Dq}, 2\text{p}+)$, had a history of irradiation (case n° 98), two patients had received radiotherapy (cases n° 95, n° 97) and all were undergoing chemotherapy when examined.

Karyotypic analysis showed, in the majority of the patients, a cell line characterized by Ph^1 , the loss of a 17-18 and acquisition of a mediocentric marker. The association between the loss of an E and the acquisition of this mediocentric marker, as well as the size of the arms of each of these chromosomes, were compatible with the hypothesis that the marker is an isochromosome 17. Apart from these anomalies, common to all patients, certain patients show cell variants which suggest new stages of evolution. These stages result from : successive loss of chromosomes 17-18, progressive acquisition of C chromosomes, sometimes of D and G chromosomes, including the Ph^1 . One remarkable fact is the apparent stability of the marker, which has not in any case undergone duplication.

†

Our observations are in keeping with the literature. They demonstrate or confirm :

1° The existence of karyotypic evolutions resulting from numerical and structural rearrangements. These evolutions appear in the chronic phase and lead to the acute transformation of leukemias.

2° The constance of Ph^1 in true chronic myeloid leukemia endows this anomaly with a great diagnostic value.

3° The appearance of karyotypic anomalies in certain hemopathies, which are primitively non malignant, raises the problem of the role of chromosome aberrations in the malignant transformations of these diseases.

4° The existence of similar chromosome anomalies in different hemopathies. These anomalies especially concern groups C, D, E, and G.

5° The impossibility at present time to tie any type of leukemia, except for chronic myeloid leukemia, to specific chromosome anomalies.

6° The occurrence of characteristic chromosomal alterations in the course of chronic myeloid leukemia, such as :

a) duplication and triplication of Ph^1 ,

b) loss of the Y chromosome in the leukemic clone of male patients. These are characterized by reduced fertility and particular clinical and hematological signs, notably a prolonged evolution, mild hyperleucocytosis and absence of splenomegaly.

c) an isochromosome for the long arm of a 17. This type of anomaly appears frequently in the course of the karyotypic evolution of chronic myeloid leukemia. It was observed in about half of the patients having undergone new rearrangements associated with Ph^1 . Other observations from the literature also seem to be in agreement with this anomaly of the 17 (67, 210, 259).

7° The apparent absence of karyotypic anomalies in certain leukemias. This fact raises a particular problem. It could be due to a real absence of anomalies, or it could be the result of an unfavorable selection of leukemic cells in cultures. By the same token, the possibility of genetic mutations or non detectable chromosome alterations must not be excluded.

The mechanisms responsible for karyotypic evolutions and the significance of this process must still be elucidated.

The mechanisms appear to be : selective endoreduplication of normal or altered chromosomes, rather than non-disjunction, loss of lagging chromosomes, and polyploidisation by successive acquisitions or by endomitosis.

As for the significance of the process of evolution, the stereotyped pattern of chromosome changes in the course of clonal evolutions seem to exclude a fortuitous event. Treatment could, by selection, play a role in the predominance of certain clones. It does not, however, seem to play a determinant role.

These evolutions probably represent a search for a new cellular equilibrium. They must be governed by certain laws, probably metabolic and immunologic.

Karyotypic evolutions appear to be active processes, responsible for acute transformation of hemopathies.

†

The literature on carcinogenic factors, as well as our own results lead to discussion of a chromosomal theory of carcinogenesis.

According to this theory the production of chromosome alterations in normal somatic cells, could result from the action of external factors (radiations, chemical substances, viruses) and internal factors (chromosome interaction, genic factors, immunologic factors, intense cellular proliferation, aging), or could even be spontaneous. The frequency and the degree of specificity of these alterations depends on the responsible factor. In a normal cellular population, abnormal cells are eliminated by selection. Yet, under certain "favorable" conditions, an abnormal cell could give birth to a clone, not necessarily immediately malignant, as in the case

of acquired idiopathic sideroblastic anaemia and other preleukemic diseases. Under the effect of selective pressures, the karyotype of the aberrant clone will evolve according to certain models which cause successive losses or acquisitions of chromosomes and structural alterations. This progression of karyotypic anomalies will have as a consequence the invasion of the individual by severely altered clones provoking the patient's death.

Even though no formal proof in favor of this theory exists, it offers the possibility of tying together the carcinogenetic factors, chromosome aberrations and the carcinogenesis. On the other hand it also explains the majority of the observed facts.

Finally, it can be subjected to tests : for example, the discovery of new factors which induce chromosome aberrations, external or internal, should be accompanied by the demonstration of their carcinogenic quality. Conversely, a carcinogenic factor should also induce chromosome aberrations.

RESUMEN

Un estudio citogenético fué efectuado en 171 sujetos padeciendo una hemopatía maligna o no maligna :

- 100 con una leucemia mieloide crónica
- 5 con otras leucemias crónicas o subagudas
- 29 con leucemia aguda
- 15 con diversos síndromes mieloproliferativos
- 10 con gammapatías
- 12 con anemia sideroblastica idiopática adquirida

En la mayoría de los casos, el examen cariotípico fué realizado a partir de la médula y de los leucocitos sanguíneos. Los resultados cromosómicos y los datos clínicos y hematológicos son presentados para cada uno de los pacientes.

El análisis cariotípico reveló anomalías cromosómicas constantes en 116 enfermos.

Las aberraciones cromosómicas observadas son compatibles con la hipótesis de evoluciones cariotípicas que obedecen a modelos precisos que hacen intervenir :

- 1° uno o varios rearrreglos de estructura,
- 2° la adquisición de cromosomas supernumerarios,
- 3° la pérdida y la adquisición de cromosomas,
- 4° rearrreglos de estructura y de nombre.

Modelo 1 : Rearreglos de estructura.

a) El cromosoma Ph¹, resultado de la delección parcial del brazo largo de un G, es el ejemplo mas característico del modelo 1. Esta anomalía fué observada en todos los 100 enfermos de leucemia mieloide crónica, lo que confirma la importancia del Ph¹ como argumento de diagnóstico.

Este grupo de enfermos está constituido por 37 mujeres y 63 hombres, de 11 a 73 años de edad. El primer examen cariotípico tuvo lugar, en 83 sujetos, durante la fase crónica y, en 17 otros, en el transcurso de la transformación aguda. En 42 casos, el estudio se inició antes del tratamiento, en 10 casos se efectuó antes y después, y en 48 casos después de un período variable de tratamiento. El Ph¹ fué observado en la totalidad de los cultivos medulares y en 52 cultivos de leucocitos sanguíneos (sobre 57).

1° En 73 enfermos el Ph¹ constituyó la única anomalía constante.

2° En 27 enfermos el Ph¹ apareció asociado a otros rearrreglos cromosómicos. De estos enfermos, 10 se encontraban en fase crónica (3 no tratados) y 17 en fase aguda. La existencia de varias líneas celulares

comportando anomalías cromosómicas comunes, permitió reconstituir en casi todos los individuos de ese grupo, la evolución cariotípica del clon leucémico.

b) Una anomalía comparable al Ph^1 , debida a la deleción parcial de un brazo de un cromosoma F, fué descubierta en la médula de tres enfermos de anemia sideroblástica idiopática adquirida y en dos enfermos de leucemia mieloblástica aguda con sideroblastosis. Estos últimos presentaban otras anomalías compatibles con el modelo 4 de evolución (casos n° 119 y n° 120). En dos de los enfermos de anemia sideroblástica (n° 163 y 164), solo un pequeño nombre de células comportaban la anomalía; en el tercero (n° 171), el cromosoma amputado fué observado en 47 % de las células, dos de las cuales eran tetraploides. Tres otros enfermos de anemia sideroblástica, eran portadores de un cromosoma F anormal submetacéntrico (casos 165, 166, 167).

La existencia de una anomalía cromosómica en la anemia sideroblástica idiopática plantea dos problemas, el primero es la de la relación entre la anomalía del cromosoma F y el trastorno del movimiento intracelular del hierro, y la segunda, es la del papel de la aberración cromosómica en la transformación maligna de las anemias sideroblásticas.

c) Otro ejemplo de alteración de estructura ha sido observado en un enfermo de leucemia mieloblástica aguda (n° 116). Este enfermo comportaba dos cromosomas 3 anormales, uno de ellos es semejante a un cromosoma 2 y el otro es un submetacéntrico del tamaño de un B.

d) Una de las formas de evolución cariotípica, característica de la leucemia mieloide crónica, es la duplicación y triplicación del cromosoma Ph^1 . La duplicación del Ph^1 ha sido observada en 7 enfermos; seis de los cuales comportaban otros rearrreglos cromosómicos asociados al Ph^1 (casos 14, 18, 25, 90, 91, 98, 100).

e) Un cromosoma en anillo, en uno, dos y tres ejemplares, fué detectado en un enfermo de leucemia mieloblástica aguda (caso 117). Las células que lo comportaban eran hiperdiploides y el origen de la anomalía no pudo ser determinado.

f) En un enfermo de leucemia mieloide crónica estudiado por primera vez antes del tratamiento, y posteriormente después de un año de evolución, una nueva anomalía vino a asociarse al Ph^1 . Se trata de un cromosoma en anillo, probablemente resultado de un rearrreglo de un cromosoma C (caso n° 1).

g) Un cromosoma dicéntrico, debido probablemente a una translocación $t(\text{F},\text{C})$, ha sido observado en las células, hipodiploides e hipotetraploides, de un sujeto enfermo de leucemia mieloide crónica portador del cromosoma Ph^1 (caso n° 15).

h) Finalmente, en un sujeto enfermo de leucemia mieloide crónica se descubrió, en un primer examen, un clon mayoritario caracterizado por el Ph^1 , la pérdida

de un 17 y la adquisición de un cromosoma anormal mediocéntrico (ver modelo 4). Un examen posterior, a 4 meses de intervalo, reveló un clon dominante con el Ph^1 y un gran telocéntrico anormal, debido tal vez a un rearrreglo de un cromosoma 2 (caso n° 35).

Modelo 2 :

Adquisición de cromosomas supernumerarios

a) Un clon portador de un cromosoma C supernumerario ha sido puesto en evidencia en dos casos de leucemia aguda. Se trata de una leucemia mieloblástica (caso n° 118) y de una leucemia promielocitaria (caso n° 123).

b) Un cromosoma G en exceso ha sido encontrado, en dos exámenes sucesivos, en un enfermo de leucemia mielomonocitaria subaguda (caso n° 104).

Modelo 3 : Pérdida y adquisición de cromosomas.

a) En un enfermo de leucemia mieloblástica aguda, la evolución cariotípica consistió en la pérdida de un cromosoma C, de un G, y la adquisición de un D y de un 17-18 supernumerarios (caso n° 121).

b) En un sujeto enfermo de splenomegalia mieloide, la pérdida de un D apareció asociada a la adquisición de un 3 supernumerario (caso n° 141).

Modelo 4 : Rearreglos de estructura y de nombre.

a) En un enfermo de mielosclerosis se descubrió un clon 46,XY,Dq-,C-,16+ (caso n° 142).

b) Uno de los ejemplos notables del modelo 4, es el observado en un grupo de enfermos de leucemia mieloide crónica del sexo masculino en los cuales se ha constatado la pérdida del cromosoma Y en el clon portador del Ph^1 . Esos enfermos parecen caracterizados por una evolución clínica larga y por una fertilidad reducida (ver 103). La pérdida de un pequeño acrocéntrico, probablemente el Y, ha sido observada en dos enfermos de leucemia mieloide crónica. Uno de ellos, padre de una niña normal, fué examinado antes del tratamiento (caso n° 16). El otro enfermo, ligeramente débil mental, padecía la leucemia desde hacía 10 años y presentaba una azoospermia (caso n° 24). Los dos enfermos estaban caracterizados por una hiperleucocitosis débil, en comparación a la normalmente observada en la leucemia mieloide crónica, y por la ausencia de esplenomegalia.

c) La adquisición de un C supernumerario asociada al Ph^1 parece ser una anomalía frecuente en el transcurso de la leucemia mieloide crónica. Esta anomalía ha sido observada en 4 enfermos (casos n° 18, 30, 31, 89), uno de los cuales presentaba la duplicación del Ph^1 (caso n° 18). En 10 otros enfermos de leucemia mieloide crónica, portadores del Ph^1 , uno o varios C supernumerarios fueron observados asociados con diferentes anomalías cromosómicas (casos n° 25, n° 33, n° 45, n° 90, n° 92, n° 97, n° 98, n° 99, n° 100).

d) La adquisición progresiva de varios cromosomas supernumerarios, y su duplicación sucesiva, representa una de las formas principales de evolución cariotípica.

Dos ejemplos característicos de esta forma de evolución han sido estudiados en dos enfermos de leucemia mieloide crónica (casos n° 90 y n° 91).

En la enfermo n° 90, se observó una hiperdiploidia comprendida entre 47 y 51 cromosomas, con un número modal a 49. La evolución cariotípica parece seguir dos vías : una conduce a la duplicación y a la triplicación del Ph^1 , y la otra, a la duplicación del Ph^1 asociada a la adquisición y duplicación de un 16 y de un C supernumerario.

En la enfermo n° 91, se observó igualmente una hiperdiploidia comprendida entre 47 y 74 cromosomas, con un número modal a 49. Todos los tipos celulares intermediarios entre un clon a 47 y un clon a 52 cromosomas, fueron encontrados. Diversas vías parecen posibles para acceder a : la duplicación del Ph^1 , la adquisición de un G y la adquisición y duplicación de un 18 y de un 19 supernumerarios.

e) La pérdida de cromosomas asociada a la adquisición de cromosomas supernumerarios, normales o aberrantes, ha sido puesta en evidencia en varios enfermos de leucemia mieloide crónica portadores del Ph^1 .

En el enfermo n° 19, un primer examen durante la fase crónica reveló el Ph^1 como única anomalía. Seis meses más tarde, en la fase aguda, se observó un clon mayoritario asociando el Ph^1 , la pérdida de un G, o de el Y, la pérdida de un C y la adquisición de un D y de un 16 supernumerarios.

La enfermo n° 81 comportaba un clon caracterizado por : el Ph^1 , un gran acrocéntrico anormal (? Bp-) en uno o dos ejemplares, la adquisición de un A y de dos cromosomas anormales supernumerarios, y por la pérdida de un 16, de un 17 y de un G.

Finalmente, una forma de evolución que adquiere una importancia particular al interior de este modelo es la observada en 13 enfermos de leucemia mieloide crónica. Se trata de 11 hombres y 2 mujeres, caracterizados por tres "variantes comunes" : el Ph^1 , la pérdida de un 17 y la adquisición de un cromosoma mediocéntrico anormal del tamaño de un C (casos n° 25, 33, 35, 45, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100).

En 10 de estos enfermos, el examen fué efectuado durante la transformación aguda, y en 3 otros, en la fase crónica. Un enfermo portador de una translocación $t(\text{Dq}, 2p+)$, tenía antecedentes de irradiación (n° 98), dos enfermos recibieron una radioterapia contra la leucemia (n° 95, 97) y todos estaban siendo tratados cuando se realizó el examen.

El análisis cariotípico mostró en la mayoría de los enfermos una línea celular caracterizada por el Ph^1 , la pérdida de un 17 y por la adquisición de un mediocéntrico anormal. La asociación constante entre estas dos últimas anomalías, así como las medidas de los brazos de cada uno de esos cromosomas, parecen en favor de la hipótesis de la formación de un isocromosoma

del brazo largo de un 17. Además de esas anomalías, comunes a todos los enfermos de este grupo, se descubrieron en algunos de ellos otros tipos celulares con cariotipos que sugieren nuevas fases de la evolución cromosómica. Se observó en particular : la pérdida sucesiva de cromosomas 17-18, la adquisición progresiva de cromosomas C, o bien de cromosomas D, G, o la duplicación del Ph^1 . Un hecho notable es la aparente estabilidad del cromosoma mediocéntrico anormal, que en ninguno de los casos, sufrió una duplicación.

†

El conjunto de nuestras observaciones concuerda bien con las observaciones publicadas por otros autores. Ellas nos permitieron poner en evidencia o confirmar :

1° la existencia de evoluciones cariotípicas en las que intervienen rearrreglos de estructura y de nombre. Estas evoluciones aparecen desde la fase crónica y conducen a la transformación aguda de las leucemias,

2° la constancia del Ph^1 en las leucemias mieloides crónicas típicas, lo que permite dar a esta anomalía un gran valor diagnóstico,

3° la aparición de anomalías cariotípicas en ciertas hemopatías primitivamente no malignas, lo que plantea el problema del papel de las aberraciones cromosómicas en la transformación maligna de esas afecciones,

4° la existencia de anomalías cromosómicas comparables en hemopatías diferentes. Estas anomalías conciernen sobretudo los grupos C,D,E y G,

5° la imposibilidad actual de relacionar un tipo de leucemia, a la excepción de la leucemia mieloide crónica, a una anomalía cromosómica específica,

6° la aparición de rearrreglos cromosómicos característicos en el transcurso de la leucemia mieloide crónica, tales que :

a) la duplicación y triplicación del Ph^1 ,

b) la pérdida del cromosoma Y en el clon leucémico de individuos del sexo masculino. Estos parecen caracterizados por : una evolución clínica larga, una hiperleucocitosis moderada, la ausencia de esplenomegalia y probablemente una fecundidad reducida,

c) el isocromosoma del brazo largo de un 17. Este tipo de anomalía parece sobrevenir frecuentemente en las evoluciones cariotípicas de la leucemia mieloide crónica. Esta aberración se observó en efecto, en la mitad aproximadamente de los casos que adquirieron nuevos rearrreglos cromosómicos asociados al Ph^1 . Otras observaciones de la literatura parecen compatibles con esta hipótesis (67, 210, 259).

7° la ausencia aparente de anomalías cariotípicas en ciertos casos de leucemia. Este hecho plantea un problema particular, la ausencia de anomalías puede, o bien reflejar la realidad, o bien ser el resultado de una selección desfavorable a las células leucémicas en los cultivos. Igualmente, la existencia de mutaciones génicas,

o de rearreglos cromosómicos no visibles al microscopio optico, no pueden tampoco ser excluidas.

Los mecanismos responsables de la evolución cariotípica y la significación de este proceso no han sido aún determinados.

Los mecanismos responsables de la evolución del cariotipo mas probables, parecen ser ; la endoreduplicación selectiva de cromosomas normales o aberrantes, mas bien que la malsegregación, la pérdida de cromosomas "retardatarios" (lagging chromosomes), y la poliploidización por adquisiciones sucesivas o por endomitosis.

En cuanto a la significación de los procesos evolutivos, el carácter estereotipado de los cambios cromosómicos en el transcurso de las evoluciones clonales parece excluir un evento fortuito. El tratamiento podría jugar un papel en la predominancia de ciertos clones, como factor de selección, pero no parece tener un papel determinante.

Las evoluciones cromosómicas representan tal vez, la búsqueda de un nuevo equilibrio para la célula. Tales evoluciones podrían ser gobernadas por ciertas leyes, probablemente metabólicas e inmunológicas. En definitiva, las evoluciones cariotípicas parecen ser procesos activos responsables de la transformación aguda de las hemopatías.

El estudio los factores carcinógenos, así como los resultados de nuestras observaciones, conducen a la discusión de una teoría cromosómica de la carcinogénesis.

Segun esta teoría la producción de rearreglos cromosómicos en las células somáticas normales, puede resultar de la acción de factores externos (radiaciones, sustancias químicas, virus) e internos (interacción cromosómica, factores génicos, factores inmunológicos, proliferación celular intensa, envejecimiento celular), o bien ser espontánea. En la población celular normal las células con rearreglos son eliminadas por el juego de la selección. Sin-embargo, en ciertas condiciones favorables, una célula anormal puede dar lugar a la formación de un clon, no necesariamente maligno inmediatamente, como en el caso de la anémia sideroblástica y de las afecciones preleucémicas. El cariotipo del clon aberrante va a evolucionar de acuerdo con ciertos modelos, bajo el efecto de presiones selectivas, y la progresión de anomalías cromosómicas tendrá como consecuencia la invasión del individuo por clones severamente alterados que producirán su muerte.

Esta teoría, aún cuando no esté demostrada formalmente, ofrece la posibilidad de relacionar entre ellos los factores carcinógenos, las aberraciones cromosómicas y la carcinogénesis. Por otra parte esta teoría puede someterse a pruebas : por ejemplo el descubrimiento de nuevos factores inductores de aberraciones cromosómicas, externos o internos, deberá de acompañarse de la revelación de su poder carcinógeno. Inversamente, todo factor carcinógeno deberá igualmente ser inductor de aberraciones cromosómicas.



BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ADAMS A., FITZGERALD P.H., GUNZ F.W. - 1961.
A new chromosome abnormality in chronic granulocytic leukaemia.
Brit. Med. J., **2**, 1474.
- 2 - ALTER A.A., LEE S.L., POURFAR M., DOBKIN G. - 1962.
Leucocyte alkaline phosphatase in mongolisme, a possible chromosome marker.
J. clin. Invest., **41**, 1341.
- 3 - ASTALDI G., STROSSELLI E. - 1962.
Ricerche citogenetiche nelle emopatie : osservazioni sui cromosomi della leucemia mieloide cronica.
Boll. Soc. ital. Biol. sper., **38**, 108.
- 4 - ASTALDI G., SAULI S., AIRO R., RATTO L., CORTA G. - 1965
Effect of phytohemagglutinin on lymphocytes from different leukemias.
Tex. Rep. Biol. Med., **23**, 569.
- 5 - ATKIN N. B., TAYLOR M. C. - 1962.
A case of chronic myeloid leukaemia with a 45 chromosome cell-line in the blood.
Cytogenetics, **1**, 97.
- 6 - ATKIN N.B., BAKER M.C. - 1966.
Chromosome abnormalities as primary events in human malignant disease : Evidence from marker chromosomes.
J. nat. Cancer Inst., **36**, 539.
- 7 - ATKINS L., GOULIAN M. - 1965.
Multiple clones with increase in number of chromosomes in the G group in a case of myelomonocytic leukemia.
Cytogenetics, **4**, 321.
- 8 - BAGUENA CANDELA R., FORTEZA BOVER G. - 1962.
El cariotipo en una leucemia mieloide cronica. El cromosoma Filadelfia.
Med. esp., **48**, 36.
- 9 - BAGUENA CANDELA R., FORTEZA BOVER G. - 1964.
Estudio citogenetico de una leucemia aguda del tipo mieloblastico-promielocitico con cromosoma Filadelfia (Ph¹).
Med. esp., **50**, 298.
- 10 - BAIKIE A.G., COURT BROWN W.M., JACOBS P.A., MILNE J.S. - 1959.
Chromosome studies in human leukaemia.
Lancet, **2**, 425.
- 11 - BAIKIE A.G., COURT BROWN W.M., BUCKTON K.E., HARNDEN D.G., JACOBS P.A., TOUGH I.M. - 1960.
A possible specific chromosome abnormality in human chronic myeloid leukemia.
Nature (Lond.), **188**, 1165
- 12 - BAIKIE A.G., COURT BROWN W.M. JACOBS P. - 1960
Chromosome studies in leukaemia.
Lancet, **1**, 168.
- 13 - BAIKIE A.G., JACOBS P.A., Mc BRIDE J.A., TOUGH I.M. - 1961.
Cytogenetic studies in acute leukaemia.
Brit. Med. J., **1**, 1564.
- 14 - BAKER M.C., ATKIN N.B. - 1965.
Chromosomes in short-term cultures of lymphoid tissue from patients with reticulosis.
Brit. Med. J., **5437**, 770
- 15 - BASERGA A., RICCI N. - 1964.
Cytogenetic studies in erythroleukaemia.
Xth Congress of Int. Soc. Haemat. Stockholm, A, 47.
- 16 - BASERGA A., CASTOLDI G.L., FRANCESCHINI F. - 1966.
Etudes chromosomiques dans la leucémie lymphoide chronique.
Schweiz. med. Wschn., **96**, 1220.
- 17 - BAYREUTHER K. - 1960.
Chromosomes in primary neoplastic growth.
Nature (Lond.), **186**, 6.
- 18 - BELL W.R., WHANG J.J., CARBONE P.P., BRECHER G., BLOCK J.B. - 1966.
Cytogenetic and morphologic abnormalities in human bone-marrow cells during cytosine arabinoside therapy.
Blood, **27**, 771.
- 19 - BENDER M.A., GOOCH P.C. - 1962.
Persistent chromosome aberrations in irradiated human.
Radiat. Res., **16**, 44
- 20 - BENIRSCHKE K., BROWNHILL L., EBAUGH F.G. - 1962.
Chromosomal abnormalities in Waldenstrom's macroglobulinaemia.
Lancet, **1**, 594
- 21 - BERGER R. - 1963.
Contribution à l'étude cytogénétique des leucémies humaines. Thèse Doctorat Medecine - Paris.
- 22 - BERGER R. - 1965.
Chromosomes et leucémies humaines - La notion d'évolution clonale.
Ann. Génét., **8**, 70.
- 23 - BETTER O., BRANDSTAETTER S., PADEH B., BIANU G. - 1964.
Myeloid metaplasia : Clinical, laboratory and cytogenetic observations.
Israel med., **23**, 162
- 24 - BIESELE J.J. - 1962.
Experimental and therapeutic modification of mitosis.
Cancer Res., **22**, 779.
- 25 - BLAKE M.N. - 1966
A chromosome abnormality associated with macroglobulinaemia.
Aust. Ann. Med., **15**, 162.

- 26 - BLOOM A.D., TJIO J.H. - 1964.
In vivo effects of diagnostic X irradiation on human chromosomes.
New Engl. J. Med., **270**, 1341.
- 27 - BLOOM G.E., GERALD P.S., DIAMOND L.K. - 1966.
Chronic myelogenous leukemia in an infant : serial cytogenetic and fetal hemoglobin studies.
Pediatrics, **38**, 295.
- 28 - BOSI L., CASTOLDI G.L., PUNTIERI E., RICCI H. - 1962.
Alterazioni cromosomiche nelle leucemie mieloidi croniche.
Progr. med. (Napoli), **18**, 225
- 29 - BOTTURA C., FERRARI I., VEIGA A.A. - 1961.
Chromosome abnormalities in Waldenstrom's macroglobulinaemia.
Lancet, **1**, 1170.
- 30 - BOTTURA C., FERRARI I. - 1963.
Endoreduplication in acute leukemia.
Blood, **21**, 207.
- 31 - BOUE J.G., BOUE A., MOORHEAD P.S., PLOTKIN S.A. - 1964.
Altérations chromosomiques induites par le virus de la rubéole dans les cellules embryonnaires diploïdes humaines cultivées.
C.R. Acad. Sci. (Paris), **259**, 687.
- 32 - BOVERI T. - 1914
Zur Frage des Entstehung maligner tumoren.
Jena Fischer in 81.
- 33 - BOWEN P., LEE C.S.N. - 1963.
Ph¹ chromosome in the diagnosis of chronic myeloid leukemia. Report of a case with features simulating myelofibrosis.
Bull. Johns Hopk. Hosp., **113**, 1.
- 34 - BOWMAN W.D. - 1961.
Abnormal sideroblasts in various hematological and non hematological disorders.
Blood, **18**, 662.
- 35 - BOYD E., PINKERTON P.A., HUTCHISON A.E. - 1965.
Chromosomes in a aleukaemic leukemia.
Lancet, **2**, 444.
- 36 - BROUSTET A., HARTMANN L., MOULINIER I., STAEFFEN J., MORETTI G. - 1967.
Etude cytogenetique de dix huit cas de maladie de Wandeström.
Nouv. Rev. franc. Hémat., **7**, 809.
- 37 - BUCKTON K.E., JACOBS P.A., COURT BROWN W.M., DOLL R. - 1962.
A study of the chromosome damage persisting after x-ray therapy for ankylosing spondylitis.
Lancet, **2**, 676.
- 38 - CARBONE P.P., TJIO J.H., WHANG J., BLOCK J.B., KREMER J.B. FREI III, E. - 1963.
The effect of treatment in patients with chronic myelogenous leukaemia.
Ann. Intern. Med., **59**, 622.
- 39 - CASTRO SIERRA E., GORMAN L.Z., MERKER H. - 1967.
Clinical and cytogenetic findings in the terminal phase of chronic myelogenous leukaemia.
Humangenetik, **4**, 62.
- 40 - Chicago Conference : Standardization in Human Cytogenetics — Birth defects : original article series : II : 2, 1966.
The National Foundation, New York.
- 41 - CHITHAM R.G., Mc IVER E.J. - 1964.
Chromosome abnormality with lymphoid leukaemia.
Lancet, **1**, 1044.
- 42 - CLEIN G.P., FLEMANS R.J. - 1966.
Involvement of the erythroid series in blastic crisis of chronic myeloid leukaemia. Further evidence for the presence of Philadelphia chromosome in erythroblasts.
Brit. J. Heamat., **12**, 754.
- 43 - COHEN M.M., SHAW M.W., CRAIG A.P. - 1963.
The effects of streptonigrin on cultured human leucocytes.
Proc. nat. Acad. Sci., Wash., **50**, 16.
- 44 - COHEN M.M., SHAW M.W. - 1964.
Effects of Mitomycin C on human chromosomes.
J. Cell. Biol., **23**, 386.
- 45 - COLTMAN C.A. - 1965.
Chromosome studies in myeloma without paraprotein.
Human. Chrom. Newsletter, **17**, 9.
- 46 - CONEN P.E., LANSKY G.S. - 1961.
Chromosome damage during nitrogen mustard therapy.
Brit. Med. J., **2**, 1055
- 47 - COURT BROWN W.M., DOI I. R. - 1957.
Leukaemia and aplastic anaemia in patients irradiated for ankylosing spondylitis.
Spec. Rep. Ser. med. Res. Coun., (Lond.) N° 295 H. M. S. O.
- 48 - COURT BROWN W.M., TOUGH I.M. - 1963.
Cytogenetic studies in chronic myeloid leukemia.
Advanc. Cancer Res., **7**, 351
- 49 - COURT BROWN W.M. - 1964.
Observations on possible mechanism of leukemia induction in man following radiation exposure.
Nat. Cancer Inst. Monogr., **14**, 291.
- 50 - COURT BROWN W.M. - 1964.
Chromosomal abnormality and chronic lymphatic leukaemia.
Lancet, **1**, 986.
- 51 - COURT BROWN W.M., JACOBS P.A., BURTON M. - 1965.
Chromosome studies on randomly chosen men and women.
Lancet, **2**, 561.
- 52 - CRAWFORD M., PEGRUM G. - 1964.
Chronic granulocytic leukaemia.
Lancet, **1**, 1044.
- 53 - DAMESHEK W. - 1965.
Sideroblastic anemia. Is this a malignancy ?
Brit. J. Haemat., **11**, 52.
- 54 - DAMESHEK W. - 1967.
Chronic lymphocytic leukemia an accumulative disease of immunologically incompetent lymphocytes.
Blood, **29**, 566.
- 55 - DAS K.C., AIKAT B.K. - 1967.
Chromosomal abnormalities in multiple myeloma.
Blood, **30**, 738.
- 56 - DEYSSON G., TRUHAUT R. - 1960.
Etude sur la cellule végétale, des propriétés antimito-tiques des principaux types de composés doués d'activité antitumorale.
Colloq. Int. CNRS N° 88 — L'action antimito-tique et caryoclasique de substances chimiques, 223.
- 57 - DOUGAN L., WOODLIFF H.J. - 1965.
Presence of two Ph¹ chromosomes in cells from a patient with chronic granulocytic leukaemia.
Nature (Lond.), **205**, 405
- 58 - DUMARS K.W. - 1967.
Cancer chromosomes and congenital abnormalities.
Cancer (Philad.), **20**, 1006.
- 59 - DUVAL C.P., CARBONE P.P., BELL W.L., WHANG J., TJIO I.H., PERRY S. - 1967.
Chronic myelocytic leukemia with two Philadelphia chromosomes and prominent peripheral lymphadenopathy.
Blood, **29**, 652.
- 60 - ELVES M.W., ISRAELS M.C.G., WILKINSON J.F. - 1963.
Chromosome changes caused by 6-azauridine during treatment of acute myeloblastic leukaemia.
Brit. Med. J., **1**, 156.

- 61 - ELVES M.W., ISRAELS M.C.G. - 1963.
Chromosomes serum proteines a linked abnormality.
Brit. Med. J., **1**, 1024.
- 62 - ELVES M.W., ISRAELS M.C.G. - 1967.
Cytogenetic studies in unusual forms of chronic myeloid leukaemia.
Acta haemat. (Basel), **38**, 129.
- 63 - ENGEL E., FLEXNER J.M.,
ENGEL de MONTMOLLIN M., FRANK H.E. - 1964.
Blood and skin chromosomal alterations of a clonal type in a leukemic man previously irradiated for a lung carcinoma.
Cytogenetics, **3**, 228
- 64 - ENGEL E., Mc GEE B.J., HARTMANN R.C.,
ENGEL de MONTMOLLIN M. - 1965.
Two leukemic peripheral blood stemlines during acute transformation of chronic myelogenous leukemia in a D/D translocation carrier.
Cytogenetics, **4**, 157
- 65 - ENGEL E., JENKINS D.E., TRIPTON R.E., Mc GEE B.J.,
ENGEL de MONTMOLLIN M. - 1965.
Ph¹ positive chronic myelogenous leukemia with absence of another G chromosome, in a male.
New Engl. J. Med., **273**, 738.
- 66 - ENGEL E., Mc KEE L.C. - 1966.
Double Ph¹ chromosomes in leukaemia.
Lancet, **II**, 337.
- 67 - ENGEL F., Mc KEE L.C., BUNTING K.W. - 1967.
Chromosomes 17-18 in leukaemias.
Lancet, **2**, 42.
- 68 - ERKMAN B., CROOKSTON J.H., CONEN P.E. - 1966.
Double Ph¹ chromosomes in leukemia.
Lancet, **1**, 368.
- 69 - ERKMAN B., HAZLETT B., CROOKSTON J.H.,
CONEN P.E. - 1967.
Hypodiploid chromosome pattern in acute leukemia following polycythemia vera.
Cancer (Philad.), **20**, 1318.
- 70 - FERGUSON J., MACKAY I. - 1963.
Macroglobulinaemia with chromosomal anomaly.
Aust. Ann. Med., **12**, 197.
- 71 - FIALKOW P.J., GARTLER S.M., YOSHIDA A. - 1967.
Clonal origin of chronic myelocytic leukemia in man.
Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.), **58**, 1468.
- 72 - FIALKOW P.J. - 1966.
Autoimmunity and chromosomal aberrations.
Amer. J. hum. Genet., **18**, 93.
- 73 - FITZGERALD P.H. - 1962.
Chromosomes on two cases of human chronic myeloid leukemia.
Nature (Lond.), **194**, 393.
- 74 - FITZGERALD P.H., ADAMS A., GUNZ F.W. - 1963.
Chronic granulocytic leukaemia and the Philadelphia chromosome.
Blood, **21**, 183.
- 75 - FITZGERALD P.H. - 1965.
Abnormal lenght of the small acrocentric chromosomes in chronic lymphocytic leukemia.
Cancer Res., **25**, 1904.
- 76 - FITZGERALD P.H. - 1966.
A complex pattern of chromosome abnormalities in the acute phase of chronic granulocytic leukaemia.
J. Med. Genet., **3**, 258.
- 77 - FORD C.E. - 1960.
The chromosomes of normal human somatic and leukaemic cells.
Proc. roy. Soc. Med., **53**, 491.
- 78 - FORD C.E., CLARKE M. - 1963.
Cytogenetic evidence of clonal proliferation in primary reticular neoplasms.
Canad. Cancer Res. Conf. Proc., **5**, 129.
- 79 - FORSBERG J.G., LANNERSTAD B. - 1968.
Chromosome aberrations during normal epithelial proliferation.
Nature (Lond.), **217**, 568.
- 80 - FORTEZA-BOVER G., BARGUENA CANDELA R.,
BORDON A.J. - 1963.
Un caso de leucosis aguda de paramieloblastos promielocitoides con celulas sanguineas trisomicas D, haplosomicas C y haplosomicas G.
Med. esp., **297**, 357
- 81 - FORTUNE D.W., LEWIS F.J.W.,
POULDING R.H. - 1962.
Chromosome pattern in myeloid leukaemia in a child.
Lancet, **i**, 537.
- 82 - FREI E.III, TJIO J.H., WHANG J.,
CARBONE P.P. - 1964.
Studies of the Philadelphia chromosome in patients with chronic myelogenous leukemia.
Ann. N. Y. Acad. Sci., **113**, 1073.
- 83 - FREIREICH E.J., WHANG J., TJIO J.H., LEVIN R.H.,
BRITTIN G.M., FREI E.III - 1964.
Refractory anemia, granulocytic hyperplasia of bone marrow and a missing chromosome in marrow cells. A new clinical syndrome.
Clin. Res., **12**, 284.
- 84 - GAVOSTO F., PEGORARO L., PILERI A - 1963.
Possibilité de marquer à l'aide des précurseurs tritiés les chromosomes de cellules leucémiques chez l'homme.
Rev. franc. Et. clin. biol., **8**, 920.
- 85 - GAVOSTO F., PILERI A., PEGORARO L - 1965.
X rays and Philadelphia chromosome.
Lancet, **1**, 1336.
- 86 - GERMAN J.L., BIRO C.E., BEARN A.G. - 1961.
Chromosomal abnormalities in Waldenstrom's macroglobulinemia.
Lancet, **2**, 48.
- 87 - GERMAN J. - 1964.
Cytological evidence for crossing over in vitro in human lymphoid cells.
Science, **144**, 298.
- 88 - GERMAN J., CRIPPA L.P. - 1966.
Chromosomal breakage in diploid cell lines from Bloom's syndrom and Fanconi's anemia.
Ann. Génét., **9**, 143.
- 89 - GERMAIN D., REQUIN Ch., ROBERT J., VIALA J.J.,
FREYCON F. - 1967.
Les anomalies chromosomiques dans l'anémie de Fanconi.
Pédiatrie, **23**, 153.
- 90 - GOH K.O., SWISHER S.N. - 1964.
Specificity of the Philadelphia chromosome : cytogenic studies in cases of chronic myelocytic leukemia and myeloid metaplasia.
Ann. intern. Med., **61**, 609.
- 91 - GOH K.O., SWISHER S.N., TROUP S.B. - 1964.
Submetacentric chromosome in chronic myelocytic leukemia.
Arch. intern. Med., **114**, 439.
- 92 - GOH K.O., SWISHER S.N., - 1965.
Identical twins and chronic myelocytic leukaemia - Chromosomal studies of a patient with chronic myelocytic leukemia and his normal identical twin.
Arch. inern. Med., **115**, 475.
- 93 - GOH K.O., SWISHER S.N., HERMAN E.C.Jr - 1967.
Chronic myelocytic leukemia and identical twins.
Arch. intern. Med., **120**, 214.
- 94 - GOH K.O. - 1967.
Cytogenetic studies in blastic crisis of chronic myelocytic leukemia.
Arch. intern. Med., **120**, 315.

- 95 - GOH K.O. - 1967.
Pseudo diploid chromosomal pattern in chronic lymphocytic leukemia.
J. Lab. clin. Med., **69**, 938.
- 96 - GRELL R.F., VALENCIA J.I. - 1964.
Distributive pairing and aneuploidy in man.
Science, **145**, 66.
- 97 - GROUCHY J., LAMY M. - 1962.
Deletion partielle d'un chromosome moyen dans une leucémie aiguë lymphoblastique.
Rev. franç. Et. clin. biol., **7**, 639.
- 98 - GROUCHY J. de, VALLEE G., NAVA C., LAMY M. - 1963.
Analyse chromosomique de cellules cancéreuses et de cellules médullaires et sanguines irradiées in vitro.
Ann. Génét., **6**, 9.
- 99 - GROUCHY J. de, THIEFFRY S., ARTHUIS J., GERBEAUX J., POUPINET S., SALMON Ch. LAMY M. - 1964.
Chromosomes marqueurs familiaux et aneuploidie. Rôle possible de l'interaction chromosomique.
Ann. Génét., **2**, 76.
- 100 - GROUCHY J. de, ROUBIN M., PASSAGE E. - 1964.
Microtechnique pour l'étude des chromosomes humains à partir d'une culture de leucocytes sanguins.
Ann. Génét., **7**, 45.
- 101 - GROUCHY J. de, NAVA C. de, BILSKI-PASQUIER G. - 1965.
Duplication d'un Ph¹ et suggestion d'une évolution clonale dans une leucémie myéloïde chronique en transformation aiguë.
Nouv. Rev. franç. Hémat., **5**, 69.
- 102 - GROUCHY J. de, NAVA C. de, BILSKI-PASQUIER G. - 1965.
Analyse chromosomique d'une évolution clonale dans une leucémie myéloïde.
Nouv. Rev. franç. Hémat., **5**, 565.
- 103 - GROUCHY J. de, NAVA C. de, BILSKI-PASQUIER G. - 1966.
Chromosome Ph¹ et perte de petits acrocentriques dans une leucémie myéloïde chronique à évolution prolongée chez un homme.
Ann. Génét., **9**, 73.
- 104 - GROUCHY J. de, NAVA C. de, CANTU J.M., BILSKI-PASQUIER G., BOUSSER J. - 1966.
Models for clonal evolutions. A study of chronic myelogenous leukemia.
Amer. J. hum. Genet., **18**, 485.
- 105 - GROUCHY J. de, NAVA C. de, ZITTOUN R., BOUSSER J. - 1966.
Analyses chromosomiques dans l'anémie sidérolastique idiopathique acquise.
Nouv. Rev. franç. Hémat., **6**, 367.
- 106 - GROUCHY J. de - 1966.
Genetic diseases, chromosomes rearrangements and malignancy.
Ann. intern. Med., **65**, 603.
- 107 - GROUCHY J. de - 1966.
Chromosomes in neoplastic tissues.
Proc. III rd Int. Cong. Human Genetics - Chicago.
- 108 - GROUCHY J. de, NAVA C. de, BILSKI-PASQUIER G., ZITTOUN R., BERNADOU A. - 1967.
Endoréduplication sélective d'un chromosome surnuméraire dans un cas de myélome multiple (maladie de Kahler).
Ann. Génét., **10**, 43.
- 109 - GROUCHY J. de, NAVA C. de, FEINGOLD J., FREZAL J., LAMY M. - 1967.
Asynchronie chromosomique dans un cas de xeroderma pigmentosum.
Ann. Génét., **10**, 224.
- 110 - GROUCHY J. de, NAVA C. de - 1967.
Anomalies chromosomiques dans les leucémies.
in : Progrès en Hématologie - Flammarion Ed., Paris.
- 111 - GROUCHY J. de - 1967.
Le fond permanent des remaniements chromosomiques - Fréquence de survenue de chromosomes marqueurs dans les cellules normales.
Ann. Génét., **10**, 46.
- 112 - GROUCHY J. de, NAVA C. de - 1968.
Effets cytogénétiques de la rubidomycine (ou daunomycine).
Ann. Génét., **11**, 39.
- 113 - GROUCHY J. de, NAVA C. de - 1968.
A chromosomal theory of carcinogenesis.
Ann. intern. Med., **69**, 381.
- 114 - GRUENWALD H., KIOSSOGLOU K.A., MITUS W.J., DAMESHEK W. - 1965.
Philadelphia chromosome in eosinophilic leukemia.
Amer. J. Med., **39**, 1003.
- 115 - GUNZ F.W., FITZGERALD P.H., ADAMS A. - 1962.
An abnormal chromosome in chronic lymphocytic leukaemia.
Brit. Med. J., **1**, 1097.
- 116 - GUNZ F.W., ANGUS H.B. - 1965.
Leukemia and cancer in the same patient.
Cancer (Philad.), **18**, 145.
- 117 - GUNZ F.W., FITZGERALD P.H., CROSSEN P.E., MACKENZIE I.S., POWLES C.P., JENSEN G.R. - 1966.
Multiple cases of leukemia in a sibship.
Blood, **27**, 482.
- 118 - HAMMOUDA F., QUAGLINO D., HAYHOE F.G.J. - 1964.
Blastic crisis in chronic granulocytic leukaemia. Cytochemical, cytogenetic and autoradiographic studies in 4 cases.
Brit. Med. J., **1**, 1275.
- 119 - HAMPEL K.E., PALME G. - 1963.
Chromosome studies in acute and chronic myeloid leukaemia. Proc. 9th Cong. Eur. Sec. Haemat., Lisbon.
- 120 - HANSEMANN D. von - 1890.
Über asymmetrische zellteilung in epithelkrebsen und deren biologische bedeutung.
Virchows. Arch. path. Anat., **119**, 229.
- 121 - HARDISTY R.M. - SPEED D.E., TILL M. - 1964.
Granulocytic leukemia in childhood.
Brit. J. Haemat., **10**, 551.
- 122 - HARRIS M. - 1964.
Cell culture and somatic variation.
Ed. Holt, Rinehart and Winston, Inc.
- 123 - HAUSHKA T.S. - 1961.
The chromosomes in ontogeny and oncogeny.
Cancer Res., **21**, 957.
- 124 - HEATH C.W., MOLONEY W.C. - 1965.
Cytogenetic observations in a case of erythremic myelosis.
Cancer (Philad.), **18**, 1495.
- 125 - HEATH C.W., MOLONEY W.C. - 1965.
The Philadelphia chromosome in an unusual case of myeloproliferative disease.
Blood, **26**, 471.
- 126 - HEATH C.H., BENETT J.M. - 1965.
Cytogenetic findings in erythremic myelosis.
Blood, **26**, 874.
- 127 - HENI F., SIEBNER H. - 1964.
Chromosomal abnormality and chronic lymphocytic leukaemia.
Lancet, **1**, 1109.
- 128 - HOLTON C.P., JOHNSON W.W. - 1968.
Chronic myelocytic leukemia in infant siblings.
J. Pediat., **72**, 377.

- 129 - HONDA F., PUNNETT HH, CHARNEY E., MILLER G., THIEDE H.A. - 1964.
Trisomy 21 and acute congenital leukemia.
J. Pediat., **65**, 880.
- 130 - HOUSTON E.W., LEVIN W.C., RITZMANN S.E. - 1964.
Endoreduplication in untreated early leukaemia.
Lancet, **2**, 496.
- 131 - HOUSTON E.W., RITZMANN S.E., LEVIN W.C. - 1967.
Chromosomal aberrations common to three types of monoclonal gamopathies.
Blood, **29**, 214.
- 132 - HSU T.C. - 1961.
Chromosomal evolution in cell population.
Int. Rev. Cytol., **12**, 69.
- 133 - HUGHES D.T. - 1968.
Cytogenetical polymorphism and evolution in mammalian somatic cell populations in vivo and in vitro.
Nature (Lond.), **217**, 518.
- 134 - HUNGERFORD D.A., NOWELL P.C. - 1961.
Chromosome studies in human leukaemia - I acute leukaemia in children.
J. nat. Cancer Inst., **27**, 983.
- 135 - HUNGERFORD D.A., NOWELL P.C. - 1962.
Chromosome studies in human leukaemia. III Acute granulocytic leukaemia.
J. nat. Cancer Inst., **29**, 545.
- 136 - ILBERY P.L.T., LOWER C.S. - 1966.
Ph¹ chromosome in the differential diagnosis of a case of ascites.
Aust. Radio., **10**, 135.
- 137 - JACKSON J.F. - 1964.
Chromosome aberrations in cultured human leucocytes treated with 8-Ethoxycaffeine.
J. cell. Biol., **22**, 291.
- 138 - JACOBS E.M., LUCE J.K., CAILLEAU R. - 1966.
Chromosome abnormalities in human cancer. Report of a patient with chronic myelocytic leukemia and his non leukemic monozygotic twin.
Cancer (Philad.), **19**, 869.
- 139 - JACOBS P.A., COURT BROWN W.M. - 1966.
Age and chromosomes.
Nature (Lond.), **212**, 823.
- 140 - JENSEN K.M. - 1966.
Chromosomal findings in two cases of acute erythro-leukaemia.
Acta med. scand., **180**, 245.
- 141 - JEROME H. - 1967.
Tentatives de localisation chromosomique de la commande de quelques synthèses protéiques chez l'homme.
De l'embryologie expérimentale à la biologie moléculaire. Ed. E. Wolff (Dunod, Paris) 115.
- 142 - JOHNSTON A.W. - 1961.
Chromosome in child with mongolism and acute leukemia.
New Engl. J. Med., **i**, 591.
- 143 - JOHNSTON A.W., PETRAKIS J.K. - 1963.
Mongolism and Turner's syndrome in the same sibship.
Ann. hum. Genet., **26**, 407.
- 144 - KAMADA N., UCHINO H. - 1967.
Double Ph¹ chromosomes in leukaemia.
Lancet, **1**, 1107.
- 145 - KAY H.E., LAWLER S.D., MILLARD R.E. - 1966.
The chromosomes in Polycythemia vera.
Brit. J. Haemat., **12**, 507.
- 146 - KEMP N.H., STAFFORD J.L., TANNER R. - 1964.
Chromosome studies during early and terminal chronic myeloid leukaemia.
Brit. Med. J., **1**, 1010.
- 147 - KENIS Y., KOULISCHER L. - 1967.
Etude clinique et cytogénétique de 21 patients atteints de leucémie myéloïde chronique.
Europ. J. Cancer, **3**, 83.
- 148 - KHAN M.H., MARTIN H. - 1967.
G 21 trisomy in a case of acute myeloblastic leukaemia.
Acta haemat. (Basel), **38**, 142.
- 149 - KING M.J., GILLIS E.M., BAIKIE A.G. - 1962.
Alkaline phosphatase activity of polymorphs in mongolism.
Lancet, **2**, 1302.
- 150 - KINLOUGH M.A., ROBSON H.N. - 1961.
Study of chromosomes in human leukaemia by a direct method.
Brit. Med. J., **4**, 1052.
- 151 - KINLOUGH M.A., ROBSON A.N. - 1961.
Chromosome preparation obtained directly from peripheral blood.
Nature (Lond.), 1962, 684.
- 152 - KIOSSOGLU K.A. - 1964.
Multiple chromosome aberrations in Down's syndrome associated with twinning and acute granulocytic leukaemia.
Lancet, **2**, 944.
- 153 - KIOSSOUGLOU K.A., MITUS W.J., DAMESHEK W. - 1965.
The Philadelphia (Ph¹) chromosome in hematological disorders.
X° Cong. de la Soc. Europ. d'Hémat. - Strasbourg.
- 154 - KIOSSOUGLOU K.A., MITUS W.J., DAMESHEK W. - 1965.
Two Ph¹ chromosomes in acute granulocytic leukaemia.
A study of two cases.
Lancet, **2**, 665.
- 155 - KIOSSOGLU K.A., MITUS W.J. - 1965.
Cytogenetic studies in pernicious anemia megaloblastosis and the di Guglielmo syndrome.
Clin. Res., **12**, 217.
- 156 - KIOSSOGLU K.A., MITUS W.J., DAMESHEK W. - 1965.
Chromosomal aberrations in acute leukemia.
Blood, **26**, 610.
- 157 - KIOSSOGLU K.A., MITUS W.J., DAMESHEK W. - 1966.
Cytogenetic studies in the chronic myeloproliferative syndrome.
Blood, **28**, 241.
- 158 - KOULISCHER L. - 1967.
Observations cytogenétiques dans la maladie de Vaquez.
Europ. J. Cancer, **3**, 193.
- 159 - KRAUSS S., SOKAL J.E., SANDBERG A.A. - 1964.
Comparison of Philadelphia chromosome positive and negative patients with chronic myelocytic leukaemia.
Ann. intern. Med., **61**, 625.
- 160 - KRAUSS S. - 1966.
Chronic myelocytic leukemia with features simulating myelofibrosis with myeloid metaplasia.
Cancer (Philad.), **19**, 1321.
- 161 - KROMPOTIC E., SILBERMAN S., EINHORN M., UY E.S., CHERNAY P.R. - 1968.
Clonal evolution in Di Guglielmo syndrome.
Ann. Génét., **11**, 225.
- 162 - KROMPOTIC E., LEWIS J.P., DONNELLY W.J. - 1968.
Chromosome aberrations in two patients with chronic granulocytic leukemia undergoing acute transformation.
Amer. J. clin. Path., **49**, 161.

- 163 - KYLE R.A., PEASE G.L. - 1966.
Basophilic leukemia.
Arch. intern. Med., **118**, 205.
- 164 - LAWLER S.D., GALTON D.A.G. - 1966.
Chromosome changes in the terminal stages of chronic granulocytic leukaemia.
Acta med. scand., **445**, 312.
- 165 - LAWLER S.D., KAY H.E.M., BIRBECK M.S.C. - 1966.
Marrow dysplasia with C trisomy and anomalies of the granulocytic nuclei.
J. clin. Path., **19**, 214.
- 166 - LEEKSMA C.H.W., FRIDEN-KILL L., BROMMER E.I.P., NEUBERG C.W., KERKKOFS H. - 1965.
Chromosomes in premyeloid leukaemia.
Lancet, **11**, 1299.
- 167 - LEJEUNE J., BERGER R., HAINES M., LAFOURCADE J., VIALATTE J., SATGE P., TURPIN R. - 1963.
Constitution d'un clone à 54 chromosome au cours d'une leucoblastose chez une enfant mongolienne.
C.R. Acad. Sci. (Paris), **256**, 1195-1197.
- 168 - LEJEUNE J. - 1965.
Leucémies et cancers.
in R. TURPIN et J. LEJEUNE - Les chromosomes Humains.
1 vol., 1965, Gauthier Villars Edit., Paris.
- 169 - LEJEUNE J., BERGER R., CAILLE B., TURPIN R. - 1965.
Evolution chromosomique d'une leucémie myéloïde chronique.
Ann. Génét., **8**, 44.
- 170 - LEJEUNE J., BERGER R., RETHORE M.O. - 1966.
Sur l'endoréduplication sélective de certains segments du génome.
C.R. Acad. Sci. (Paris), **263**, 1880.
- 171 - LEJEUNE J., BERGER R. - 1966.
Sur une méthode de recherche d'un variant commun des tumeurs de l'ovaire.
C.R. Acad. Sci. (Paris), **262**, 1885.
- 172 - LEVAN A., NICHOLS W.N., NORDEN A. - 1963.
A case of chronic myeloid leukaemia with two leukemic stemlines in the blood.
Hereditas (Lund), **49**, 433.
- 173 - LEVAN A., NICHOLS W.W., HALL B., LOW B., NILSSON S.B., NORDEN A. - 1964.
Mixture of Rh positive and Rh negative erythrocytes and chromosomal abnormalities in a case of polycythemia.
Hereditas (Lund), **52**, 89.
- 174 - LEVIN W.C., HOUSTON E.W., RITZMANN S.E. - 1967.
Polycythemia vera with Ph¹ chromosome in two brothers.
Blood, **30**, 503.
- 175 - LEWIS F.J.W., Mac TAGGART M., CROW R.S., WILLS M.R. - 1963.
Chromosomal abnormalities in multiple myeloma.
Lancet, **1**, 1183.
- 176 - LEWIS F.J.W., Mac TAGGART M., POULDING R.H., STEVENSON P.A. - 1966.
A malignant hypodiploid cell line in a presumptive case of myelomatosis presenting as an acute leukemia.
Hum. Chrom. Newsletter, **19**, 26.
- 177 - LUERS Th. STRUCK E., ALBRECHT M. - 1963.
Strukturalien der chromosomen bei einer akuten Paramyeloblasten-leukämie (Blutkulturmethode).
Med. Welf., **17**, 948 et 955.
- 178 - LYNCH H.T., KRUSH A.J., LARSEN A.L. - 1967.
Heredity and multiple primary malignant neoplasms six cancer families.
Amer. J. med. Sci., **254**, 322.
- 179 - MACKINNEY A.A., STOHLMAN F., BRECHER G. - 1962.
The kinetics of cell proliferation in cultures of human blood.
Blood, **19**, 349.
- 180 - MAJSKY A. - 1966.
Zwei erythrocyten populationen AB und schwaches A, bei einem kranken mit chronischer leukämie.
Folia haemat. (Lpz.), **86**, 235.
- 181 - MAKINO S. - 1957.
The chromosome cytology a the ascites tumors of rats, with special reference to the concept of the stemlines cell.
Int. Rev. Cytol., **6**, 26.
- 182 - MANUMES P., LAPIDUS P.H., ABBOT J.A., ROATH S. - 1961.
Acute leukaemia and Klinefelter syndrome.
Lancet, **ii**, 26.
- 183 - Mc CLURE P.A., THALER N.M., CONEN P.E. - 1965.
Chronic erythroleukemia with chromosome mosaicism - Report of a case in 5 year old boy.
Arch. intern. Med., **115**, 697.
- 184 - MERCER R.D. - 1963.
An extra chromosome in a child with mongolism and acute myeloblastic leukaemia.
Cleveland Clin. Quart., **30**, N° 4, 245.
- 185 - MERKER H. - 1965.
The significance of cytochemical and cytogenetic findings in chronic granulocytic leukemia and related diseases.
Cur. Res. in Leukaemia, Ed. F.G.J. HAYOE.
- 186 - MILLER R.W. - 1966.
Relation between cancer and congenital defects in man.
New Engl. J. Med., **275**, 87.
- 187 - MOORHEAD P.S., NOWELL P.C., MELLMAN W.J., BATIPPS D.M., HUNGERFORD D.A. - 1960.
Chromosome preparation of leucocytes cultured from human peripheral blood.
Exp. cell. Res., **20**, 613.
- 188 - MOORHEAD P.S., SAKSELA E. - 1963.
Non-random chromosomal aberrations in SV-40 transformed human cells.
J. cell. comp. Physiol., **62**, 57.
- 189 - MOURIQUAND C., PATET J., GILLY C., WOLFF C. - 1966.
Chromosomes et radiations : étude in vitro de l'action des rayons X sur les lymphocytes humains.
Commissariat à l'Energie Atomique - France.
Rapport CEA R 3007.
- 190 - MULDAL S., TAYLOR J.J., ASQUITH P. - 1967.
Non-random karyotype progression in chronic myeloid leukaemia.
Int. J. Radiat. Biol., **12**, 219.
- 191 - NASJLETI C.G., SPENCER H.H. - 1966.
Chromosome damage and polyploidisation induced in human peripheral leukocytes in vivo and in vitro with nitrogen mustard, 6 mercaptopurine and A 649.
Cancer Res., **26**, 2437.
- 192 - NAVA C. de, GROUCHY J. de, BILSKI-PASQUIER G., BOUSSER J., ZITTOUN R., PIGUET H., ALBAHARY C. - 1966.
Cytogenetic observations on human granulocytic leukemia and other myeloproliferative syndrome : a study of 72 cases.
IIIrd Int. Cong. Human Genetics - Chicago.
- 193 - NICHOLS W.W., LEVAN A., AULA P., NORRBY F. - 1964.
Extreme chromosome breakage induced by measles virus in different in vitro system.
Hereditas (Lund), **51**, 1-2, 380.
- 194 - NICHOLS W.W. - 1966.
Studies on the role of viruses in somatic mutation.
Hereditas (Lund), **55**, 1.

- 195 - NOWELL P.C., HUNGERFORD D.A. - 1960.
Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes.
J. nat. Cancer Inst., **25**, 85.
- 196 - NOWELL P.C., HUNGERFORD D.A. - 1960.
A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia.
Science, **132**, 1497.
- 197 - NOWELL P.C. - 1960.
Phytohemagglutinin : an initiator of mitosis in cultures of normal human leukocytes.
Cancer Res., **20**, 462.
- 198 - NOWELL P.C., HUNGERFORD D.A. - 1961.
Chromosome studies in human leukemia - II chronic granulocytic leukemia.
J. nat. Cancer Inst., **21**, 1013.
- 199 - NOWELL P.C., HUNGERFORD D.A. - 1962.
Chromosome studies in human leukemia - IV Myelo-proliferative syndrome and other atypical myeloid disorders.
J. nat. Cancer Inst., **29**, 911
- 200 - NOWELL P.C. - 1965.
Prognostic value of marrow chromosome studies in human "preleukemia".
Arch. Path., **80**, 3, 205
- 201 - NOWELL P.C. - 1965.
Unstable chromosome changes in tuberculin stimulated leukocyte cultures from irradiated patients. Evidence for immunologically committed, long lived lymphocytes in human blood.
Blood, **26**, 798.
- 202 - OHNO J., TRUJILLO J.M., KAPLAN W.D., KINOSITA R. - 1961.
Nucleolus organisers in the causation of chromosomal anomalies in man.
Lancet, **2**, 123.
- 203 - OLD L.J., BOYSE E.A., CAMPBELL H.A., BRODEY R.S., FIDLER J., TELLER S.D. - 1967.
Treatment of lymphosarcoma in the dog with L-asparaginase.
Lancet, **1**, 447.
- 204 - OPPENHEIM J.J., WHANG J., FREI III. E. - 1965.
Immunologic and cytogenetic studies of chronic lymphocytic leukemic cells.
Blood, **26**, 2, 121
- 205 - PADEH B., BIANU G., SCHAKI R., AKSTEIN E., - 1965.
Cytogenetic studies in proliferative disorders.
Israel J. Med. Sci., **1**, 795.
- 206 - PADEH B., BIANU G., AKSTEIN E., SHAKI R. - 1965.
Cytogenetic studies in chronic myeloid leukemia.
Israel J. Med. Sci., **1**, 791.
- 207 - PAPY-JURION M.C. - 1964.
Contribution à l'étude des aberrations chromosomiques dans les leucémies humaines.
Thèse Doctorat de Médecine - Marseille.
- 208 - PAWELSKI S., TOPOLSKA P., MAJ. S. - 1965.
Chromosome abnormalities in Di Guglielmo syndrome.
X° Cong. de la Soc. Europ. d'Hémat. - Strasbourg.
- 209 - PEARSON H.A., GRELO F.W., CONE T.E. - 1963.
Leukaemia in identical twins.
New Engl. J. Med., **268**, 1151.
- 210 - PEDERSEN B. - 1964.
Two cases of chronic myeloid leukaemia with presumably identical 47-chromosome cell-lines in the blood.
Acta path. microbiol. scand., **61**, 4, 497
- 211 - PEDERSEN B., VIDEBAEK A. - 1964.
Several cell-lines with abnormal karyotypes in a patient with chronic myelogenous leukaemia.
Scand. J. Hemat., **1**, 129.
- 212 - PEDERSEN B. - 1966.
The aneuploid Ph¹ positive cell population during progression and treatment of chronic myelogenous leukaemia.
Acta path. microb. scand., **67**, 451.
- 213 - PEDERSEN B. - 1966.
Autologous versus homologous culture media in blood cultures from patients with chronic myelogenous leukaemia - Comparison of the cytogenetic pictures.
Acta path. microb. scand., **68**, 421.
- 214 - PEGORARO L., PILERI A., ROVERA G., GAVOSTO F. - 1967.
Trisomia del cromosoma Filadelfia (Ph¹) nella crisi blastica di un caso di leucemia mieloide cronica.
Tumori, **53**, 315.
- 215 - PFEIFFER R.A. - 1962.
Chromosomen unter suchungen an blutzellen eines patienten mit makroglobulin.
Klin. Wschr., **40**, 342.
- 216 - Proposition d'un système standard de nomenclature des chromosomes mitotiques humains. - Denver 1960.
Ann. Génét., **2**, 35.
- 217 - REIMAN F., ERDOGAN G., TANGUN Y. - 1965.
Ein fall von sideroblastischer anaemie mit besonderen chromosomen befund.
X° Congr. de la Soc. Europ. Hémat. - Strasbourg.
- 218 - REISMAN L.E., TRUJILLO J.M. - 1963.
Chronic granulocytic leukemia of childhood - clinical and cytogenetic studies.
J. Pediat., **62**, 710
- 219 - REISMAN L.E., MITANI M., ZUELZER W.W. - 1964.
Chromosome studies in leukemia. - I - Evidence for the origin of leukemic stemlines from aneuploid mutants.
New Engl. J. Med., **270**, 591.
- 220 - REISMAN L.E., ZUELZER W.W., THOMPSON R.I. - 1964.
Further observation on the role of aneuploidy in acute leukemia.
Cancer Res., **24**, 8, 1448.
- 221 - RIGBY P.G., PRATT P.T., ROSENLOF R.C., LEMON H.M. - 1968.
Genetic relationships in familial leukemia and lymphoma.
Arch. intern. Med., **121**, 67.
- 222 - RIGO S.J., STANNARD M., COWLING D.C. - 1966.
Chronic myeloid leukaemia associated with multiple chromosomes abnormalities.
Med. J. Austr., **2**, 70.
- 223 - RITZMANN S.E., STOUFFLET E.J., HOUSTON E.W., LEVIN W.C. - 1966.
Coexistent chronic myelocytic leukemia monoclonal gammopathy and multiple chromosomal abnormalities.
Amer. J. Med., **41**, 981.
- 224 - ROSEN R.B., TEPLITZ R.L. - 1965.
Chronic granulocytic leukemia complicated by ulcerative colitis : elevated leukocyte alkaline phosphatase and possible modifier gene deletion.
Blood, **26**, 148.
- 225 - ROSS J.D., ATKINS L. - 1962.
Chromosomal anomaly in a mongol with leukemia.
Lancet, **2**, 612.
- 226 - ROWLEY J.D., BLAISDELL R.K., JACOBSON L.O. - 1966.
Chromosome studies in preleukemia - I aneuploidy of group C chromosome in three patients.
Blood, **27**, 782.
- 227 - RUDKIN G.T. - 1964.
DNA contents of chromosome Ph¹ and chromosome 21 in human chronic granulocytic leukemia.
Science, **144**, 1229.

- 228 - RUFFIE J., LEJEUNE J., MOURLAN A.M. - 1962.
Trois cas de leucoses myeloblastiques aiguës à clone haplo 21.
Congr. Hémat. - Mexico.
- 229 - RUFFIE J., DUCOS J., VARSİ M., COLOMBIES P. - 1964.
Etude de la modification des facteurs Gm au cours des leucoses.
Nouv. Rev. franç. Hémat., **4**, 599.
- 230 - RUFFIE J., BIERME R., DUCOS J., COLOMBIES P., SALLES-MOURLAN A.M., SENDRAİL A. - 1964.
Haplosomie 21 associée à une trisomie 6-12 chez un tuberculeux présentant une myéloblastose sanguine et médullaire.
Nouv. Rev. franç. Hémat., **4**, 719.
- 231 - RUFFIE J., LEJEUNE J., MOURLAN A.M. - 1964.
Chromosomal abnormalities found in the course of certain acute myeloblastic leukemias.
Proc. int. Soc. Haemat., **9**, 399
- 232 - RUFFIE J., BIERME R., COLOMBIES P., DUCOS J., MARTY Y., OHAYON E. - 1965.
Anomalies chromosomiques et disparition de la substance H chez un malade du groupe O atteint de leucose myéloblastique.
Nouv. Rev. franç. Hémat., **5**, 501.
- 233 - RUFFIE J., DUCOS J., BIERME R., COLOMBIES P., SALLES-MOURLAN A.M., SENDRAİL A. - 1964.
Multiple chromosomal abnormalities in an acute exacerbation of myeloid leukaemia.
Lancet, **1**, 609.
- 234 - RUFFIE J., DUCOS J., BIERME R., COLOMBIES P., SALLES-MOURLAN A.M. - 1966.
Chromosomes in chronic lymphocytic leukaemia.
Lancet, **II**, 227.
- 235 - RUFFIE J., COLOMBIES P., COMBES P.F., DUCLOS J. - 1966.
Lymphoblastic leukemia in a person carrying a complex congenital anomaly probably of the XXY type.
Bull. Acad. nat. Med., **130**, 342.
- 236 - SALMON Ch. - 1964.
Sur le mécanisme des modifications de groupes sanguins au cours de leucémies aiguës.
Ann. Génét., **7**, 3.
- 237 - SANCHEZ CASCOS A., BARREIRO E. - 1964.
Cromosoma Ph¹ y translocación 5-12 en un caso de leucemia mieloide crónica.
Rev. clin. esp., **94**, 10.
- 238 - SANDBERG A.A., KOEPF G.F., CROSSWHITE L.H., HAUSHKA T.S. - 1960.
The chromosome constitution and blood disorders.
Amer. J. hum. Genet., **12**, 231.
- 239 - SANDBERG A.A., ISHIHARA T., MIWA T., HAUSHKA T.S. - 1961.
In vivo chromosome constitution of marrow from 34 human leukemias and 60 non leukemic controls.
Cancer Res., **21**, 678
- 240 - SANDBERG A.A., ISHIHARA T., CROSSWHITE L.H., HAUSHKA T.S. - 1962.
Chromosomal dichotomy in blood and marrow of acute leukemia.
Cancer Res., **22**, 748.
- 241 - SANDBERG A.A., ISHIHARA T., CROSSWHITE L.H., HAUSHKA T.S. - 1962.
Comparison of chromosome constitution in chronic myelocytic leukaemia and other myeloproliferative disorders.
Blood, **20**, 393.
- 242 - SANDBERG A.A., ISHIHARA J., KIKUCHI Y., CROSSWHITE L.H. - 1964.
Chromosomal differences among the acute leukaemias.
Ann. N. Y. Acad. Sci., **113**, 663.
- 243 - SANDBERG A.A., ISHIHARA T., C CROSSWHITE A.H. - 1964.
Group C trisomy in myeloid metaplasia with possible leukemia.
Blood, **24**, 716.
- 244 - SANDBERG A.A., KIKUCHI Y., CROSSWHITE L.H. - 1964.
Mitotic ability of leukemic leukocytes in chronic myelocytic leukemia.
Cancer Res., **24**, 1468.
- 245 - SANDBERG A.A., CORTNER J., TAKAG N., MOGHADAM M.A., CROSSWHITE L.H. - 1966.
Differences in chromosome constitution of twins with acute leukemia.
New Engl. J. Med., **275**, 809.
- 246 - SAWITSKY A., BLOOM D., GERMAN J. - 1966.
Chromosomal breakage and acute leukemia in congenital telangiectatic erythema and stunted growth.
Ann. intern. Med., **65**, 487.
- 247 - SCHLEIEMACHER E., KROLL W., HERT M., REINHARDT N. - 1967.
A constant chromosome aberration in two children with acute myeloid leukaemia.
Humangenetik, **5**, 80.
- 248 - SCHROEDER T.M., BOCK H.E. - 1965.
Trisomie des Ph¹ chromosomes in myeloblasten während der terminalen phase einer chronischen myeloischen leukämie.
Humangenetik, **1**, 681
- 249 - SHEIN H.M., ENDERS J.F. - 1962.
Transformation induced by simian virus 40 in human renal cell culture. I Morphology and growth characteristics.
Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.), **48**, 1164.
- 250 - SIEBNER von H., SPENGLER G.A., BUTLER R., HENI F., RIVA G. - 1965.
Chromosomenanomalien bei paraproteinämie.
Schweiz. med. Wschr., **95**, 1767.
- 251 - SMALLEY R.V. - 1966.
Double Ph¹ chromosomes in leukaemia.
Lancet, **2**, 591.
- 252 - SOLARI A.I. - 1962.
Chromosome abnormality in myeloid metaplasia.
Lancet, **2**, 613.
- 253 - SPEED D.E., LAWLER S.D. - 1964.
Chronic granulocytic leukaemia the chromosomes and the disease.
Lancet, **1**, 403.
- 254 - SPIERS A.S.D., BAIKIE A.G. - 1965.
Chronic granulocytic leukaemia : Demonstration of the Philadelphia chromosome in culture of spleen cells.
Nature (Philad.), **208**, 497.
- 255 - STAHL A., HARTUNG M., LEBEUF M. - 1964.
Anomalies spontanées de la mitose et leur répercussion sur le nombre des chromosomes dans les cultures de fibroblastes humains.
C.R. Soc. Biol. (Paris), **158**, 128.
- 256 - STAHL A., PAPY M.C., MURATORE R., MONGIN M., OLMER J. - 1965.
Erythromyélose avec pseudo-syndrome de Pelger-Huet et anomalies chromosomiques complexes.
Nouv. Rev. franç. Hémat., **5**, 879.
- 257 - STAHL A., PAPY-JURION M.C., MURATORE R., MONGIN M., OLMER J. - 1966.
Etude des chromosomes dans 35 observations de leucose.
Presse méd., **74**, 429.
- 258 - STEWART A.M., HEWITT A. - 1959.
The epidemiology of human leukaemia.
Brit. med. Bull., **15**, 73

- 259 - STICH W., BACK F., DORMER P.,
TSIRIMBES A. - 1966.
Philadelphia-chromosom und isochromosom 17 in der terminalen phase der chronischen myeloischen leukämie.
Klin. Wschr., **44**, 334.
- 260 - STREIFF R., PETERS A., GILGENKRANTZ S. - 1966.
Anomalies chromosomiques au cours de la transformation blastique terminale d'une leucémie myéloïde chronique prédominance d'un clone à 48 chromosomes avec deux chromosomes Ph¹.
Nouv. Rev. franç. Hémat., **6**, 417.
- 261 - TASSONI E.M., DURANT J.R., BAKER S.,
KRAVITZ B. - 1967.
Cytogenetic studies in multiple myeloma : a study of fourteen cases.
Cancer Res., **27**, 806.
- 262 - TEPLITZ R.L. - 1966.
Regulation of leucocyte alkaline phosphatase and the Philadelphia chromosome.
Nature (Lond.), **209**, 821.
- 263 - THOMPSON M.W. - 1963.
Familial 21 trisomic mongolism coexistent with leukemia.
Canad. med. Ass. J., **88**, 893.
- 264 - TJIO J.H., WHANG J. - 1962.
Preparations of bone marrow cells without prior in vitro culture or in vivo colchicine administration.
Stain Technol., **37**, 17.
- 265 - TJIO J.H., CARBONE P.P., WHANG J., FREI E. - 1966.
The Philadelphia chromosome and chronic myelogenous leukemia.
J. nat. Cancer Inst., **36**, 567.
- 266 - TOUGH I.M., BAIKIE A.G., HARNDEN D.G.,
KING M.J., COURT-BROWN W.M., BUCKTON K.E.,
JACOBS P.A., Mc BRIDE J.A. - 1961.
Cytogenetic studies in chronic myeloid leukaemia and acute leukaemia associated with mongolism.
Lancet, **7**, 411.
- 267 - TOUGH I.M., JACOBS P.A., COURT BROWN W.M.,
BAIKIE A.G., WILLIAMSON E.R.D. - 1963.
Cytogenetic studies on bone marrow in chronic myeloid leukaemia.
Lancet, **1**, 844.
- 268 - TRUBOWITZ S., KIRMAN D., MASEK B. - 1962.
The leukocyte alkaline phosphatase in mongolism.
Lancet, **2**, 486.
- 269 - TRUJILLO J.M., OHNO S. - 1963.
Chromosomal alteration of erythropoietic cells in chronic myeloid leukemia.
Acta haemat. (Basel), **29**, 311.
- 270 - TRUJILLO J.M., OHNO S. - 1964.
Chromosomal alteration of erythropoietic cells in chronic myeloid leukemia.
Int. Soc. Haemat. Proc. int. Soc. Haemat., **9**, 305.
- 271 - TURPIN R., BERNYER G. - 1947.
De l'influence de l'hérédité sur la formule d'Arneth (cas particulier du mongolisme).
Rev. Hémat., **2**, 189.
- 272 - VALENTINE W.N., BECK W.S. - 1951.
Leucocytes (I) phosphatase activity in health, leucocytosis and myelocytic leukaemia.
J. Lab. clin. Med., **38**, 39.
- 273 - VINCENT P.C., SINHA S., NEATE R., DENDULK G.,
TURNER B. - 1963.
Chromosome abnormalities in a mongol with acute myeloid leukaemia.
Lancet, **1**, 1328.
- 274 - VISFELDT J. - 1966.
Radiation induced chromosome aberrations in human cells.
Danish Atomic Energy Commission.
Research Est. Riso - Riso Report N° 117.
- 275 - WAHRMAN J., SCHAAP T., ROBINSON E. - 1962.
Manifold chromosome abnormalities in leukemia.
Lancet, **1**, 1098.
- 276 - WAHRMAN J., VOSS R., SHAPIRO T.,
ASHKENASI A. - 1967.
The Philadelphia chromosome in two children with chronic myeloid.
Israel J. Med. Sci., **3**, 380.
- 277 - WARKANY J., SCHUBERT W.K.,
THOMPSON J.N. - 1963.
Chromosome analyses in mongolism (Langdon Down syndrome) associated with leukaemia.
New Engl. J. Med., **268**, 1.
- 278 - WEATHERALL D.J., WALKER S. - 1965.
Changes in the chromosome and haemoglobin patterns in a patient with erythro-leukaemia.
J. med. Genet., **2**, 212.
- 279 - WEAVER E.C. - 1960.
Somatic crossing over and its genetic control in *Drosophila*.
Genetics, **45**, 345.
- 280 - WEINER L. - 1965.
A family with high incidence leukemia and unique Ph¹ chromosome findings.
Blood, **26**, 871.
- 281 - WEINSTEIN A.W., WEINSTEIN E.D. - 1963.
A chromosomal abnormality in acute myeloblastic leukaemia.
New Engl. J. Med., **268**, 253.
- 282 - WEISS M.C., EPHRUSSI B. - 1966.
Studies of inter specific (rate mouse) somatic hybrids. I isolation, growth and evolution of the karyotype.
Genetics, **54**, 1095.
- 283 - WHANG J., FREI III. E., TJIO J.H., CARBONE P.,
BRECHER G. - 1963.
The distribution of the Philadelphia chromosome in patients with chronic myelogenous leukaemia.
Blood, **22**, 664.
- 284 - WINGE Ö. - 1930.
Zytologische untersuchungen uber die natur maligner tumoren II Teerkarzinome bei Mäusen Ztschr. zellforsch. u. mikroskop. 1.
Anat., **10**, 693.
- 285 - WINKELSTEIN A., SPARKES R.S.,
CRADDOCK C.G. - 1966.
Trisomy of group C in a myeloproliferative disorder report of a case.
Blood, **27**, 722.
- 286 - WOODLIFF H.J., DOUGAN L., ONESTI P. - 1966.
Cytogenetic studies in twins, one with chronic granulocytic leukemia.
Nature (Lond.), **211**, 533.
- 287 - ZITTOUN R., GAJDOS A., NAJEAN Y.,
LEMONNIER A., BOUSSER J. - 1965.
Les anémies sidéroblastiques idiopathiques acquises. Etude cytologique, cytochimique et métabolique.
Nouv. Rev. franç. Hémat., **5**, 857.
- 288 - ZUELZER W.W., THOMPSON R.I.,
MASTRANGELO R. - 1968.
Evidence for a genetic factor related to leukemogenesis and congenital anomalies : chromosomal aberrations in pedigree of an infant with partial D trisomy and leukemia.
J. Pediat., **72**, 367.

Deuxième Thèse

Propositions données par la Faculté:

“PHÉNOMÈNES DE SENESCENCE
DANS LES CULTURES DE TISSUS”

Vu et approuvé:

Orsay, le 5 juillet 1968
Le Doyen de la Faculté des Sciences,
G. POITOU.

Vu et permis d'imprimer:

Le Doyen de la Faculté des Sciences d'Orsay.
G. POITOU.

IMPRIMERIE MILLET
QUATRE-FEUILLES

N° d'ordre 21.322
– Septembre 1969. –
Dépôt légal 3^e trimestre 1969.

